

CENTRALA INDUSTRIALĂ DE MEDICAMENTE
COSMETICE, COLORANȚI ȘI LACURI

ZOREL FILIPESCU
N. MUSTĂȚEA

R. BRICIU

ÎNLOCUITORI
COLOIDALI
DE
PLASMĂ

PREPARATE
DE
DEXTRAN
ȘI
GELATINĂ

CENTRALA INDUSTRIALĂ DE MEDICAMENTE, COSMETICE,
COLORANȚI ȘI LACURI

Dr. docent **ZOREL FILIPESCU**

Dr. **NICOLAE MUSTĂȚEA**

Dr. **RADU BRICIU**

ÎNLOCUITORI COLOIDALI DE PLASMĂ

**PREPARATE
DE
DEXTRAN
ȘI
GELATINĂ**

EDITURA MEDICALĂ – BUCUREȘTI, 1978



PREFAȚĂ

Înlocuitorii de plasmă au cunoscut în ultimii 20 de ani o utilizare din ce în ce mai mare, deoarece indicațiile, pe baza bunelor rezultate obținute, au crescut, s-au multiplicat. Cazurile de hipovolemie, cu sau fără a fi urmarea unei hemoragii, sînt frecvente în practica medicochirurgicală și folosirea acestor produse a devenit rutinieră.

Înlocuitorul de plasmă ideal, nu a fost încă descoperit; două sînt în prezent cele mai bune și anume dextranii 70 și 40 și produsele de gelatină, respectiv Marisang la noi. În ceea ce privește calitatea lor se poate susține că ambele soluții sînt bune, iar indicarea lor trebuie să se facă în raport cu starea bolnavului, cu afecțiunea prezentă, cu urmărirea țelului propus, cu contraîndicațiile, dacă ele există. Uneori indicația se pune chiar ca urmare a riscurilor transfuziei de sînge, a complicațiilor ce provin din administrarea de sînge.

Dictonul că orice hemoragie trebuie tratată cu sînge nu mai este valabil.

Aceste produse trebuie administrate în toate situațiile, indiferent că este necesară perfuzarea lor la locul accidentului rutier, în timpul transportului, în uzine și întreprinderi, în circumscripții sau spitale. Este de la sine înțeles că orice medic trebuie să cunoască tehnica perfuziei. Sigur că foarte mulți cercetători și practicieni au preferința lor; noi considerăm că nu trebuie căzut în vreo extremă încît să se recomande în toate cazurile numai un singur produs. Pe drept cuvînt unii autori sînt sau „dextraniști” sau „gelatiniști”.

Lucrarea prezentă fiind o punere la punct, dorim să fie cît mai utilă practicienilor, care prin efortul lor să reușească să salveze cît mai multe vieți omenești, aceste produse fiind printre cele mai importante din arsenalul terapeutic modern.

Dr. docent Zorel Filipescu

TABLA DE MATERII

	<u>Pag.</u>
Prefață	3
Introducere	7
Chimie	21
Dextranii	21
Gelatinele	24
Efecte terapeutice	29
Criterii de apreciere a efectelor	29
Efectul terapeutic al înlocuitorilor coloidali de plasmă în șocul hemoragic experimental	35
Folosirea soluțiilor coloidale în hemodiluția experimentală	45
Modificări rheologice. Ameliorarea fluxului sanguin	60
Modificări ale hemostazei și coagulării	78
Efectul coloidosmotie al înlocuitorilor de plasmă	93
Transfuzia masivă (complicații și limite)	96
Utilizarea soluțiilor macromoleculare (dextrani și Marisang) în specialitățile: terapie intensivă, chirurgie, traumatologie, obstetrică-ginecologie, O.R.L.	100
Hemodiluția cu soluții coloidale	104
Hemodiluția preoperatorie	104
Hemodiluția moderată preoperatorie, fără extragere de sânge	108
Hemodiluția intraoperatorie	108
Hemodiluția extremă	109
Hemodiluția în policitemie	109
Indicații terapeutice în tulburări circulatorii venoase și arteriale	111

	Pag.
Substituenții de plasmă și funcția renală	116
Utilizarea substituenților în circulația extracorporală	120
Efecte secundare, nedorite	122
Efecte alergice	122
Efecte histologice	123
Efecte asupra rezistenței la infecție, specifică și nespecifică	124
Efecte cancerigene	125
Compatibilitatea cu droguri sau substanțe utilizate în practica medicală	126

INTRODUCERE

Trecut și prezent. Necesitatea apariției și dezvoltării unor substanțe care să înlocuiască plasma a fost și este motivată de o realitate fiziopatologică: într-o hemoragie *exitus*-ul apare în primul rând datorită pierderii fluidului intravascular. Scăderea numărului de hematii poate fi mică când survine *exitus*-ul, sau chiar la scăderi mari organismul uman sau animal supraviețuiește dacă există o cantitate adecvată de fluid intravascular și se asigură o oxigenare de 100%: dovadă experiențele recente cu o soluție hidrocarbonată-siliconată care poate asigura supraviețuirea în condiții de totală înlocuire a sîngelui din vase.

Această realitate fiziologică și fiziopatologică, după care în cursul unei exsanguinări moartea apare înainte ca hematiile să scadă sub nivelul necesar vieții, a constituit principala motivație a căutărilor de înlocuitori de plasmă, dintre care cei coloidali sînt în centrul atenției cercetătorilor și clinicienilor de cele mai diverse preocupări și specialități medicale și paramedicale. O asemenea soluție coloidală are ca principală caracteristică faptul că, asemenea proteinelor plasmatiche, se opune extravazării fluidului perfuzat în vase. O soluție coloidală care înlocuiește plasma are o durată de viață intravasculară mai mare sau mai mică. Caracteristicile fizicochimice ale substanței care formează soluția coloidală dictează în primul rând modalitatea și viteza cu care soluția înlocuitoare de plasmă părăsește sectorul intravascular pentru a ajunge în țesuturi.

În 1916—1917 Bayliss și Hurwitz publică folosirea cu succes a *gumei saline* (soluție 6% — o soluție coloidală de acacia) în hemoragie. Această soluție a fost utilizată destul de intens de către serviciile medicale britanice și americane în primul război mondial.



Hogan, Fischer (1912, 1915) comunică primele utilizări clinice ale soluțiilor de gelatină care ulterior, din cauza pericolului de contaminare cu spori de tetanos și antrax, au fost abandonate.

Cel de al II-lea război mondial, prin patologia traumatică complexă și extrem de mare, a constituit un nou imbold pentru căutarea și găsirea de soluții coloidale capabile să înlocuiască sângele necesar transfuziei.

Serviciul medical german a utilizat pe o scară largă Periston-ul, produs tip polivinilpirolidonă (Weese și Hecht — 1943, 1944) care posedă proprietăți coloidosmotice asemănătoare plasmei. Soluția inițială, de 40% cu $M_w = 50\,000$ (ca și la produsul francez cu totul similar Subtosan), a fost înlocuită mai târziu cu o alta cu $M_w = 25\,000$ (1952), în scopul reducerii pericolului de stocaj în organism. A apărut un produs cu $M_w = 12\,600$ (Beuchelt — 1952), dar care clinic a avut o viață extrem de scurtă.

În anii celui de al II-lea război mondial, dar de data aceasta în Suedia (1945), doi cercetători, Gronwall și Ingelmann, au introdus în practica clinică dextranul, care în anii de după război și pînă în prezent a cunoscut o utilizare extensivă și intensivă. Este un polimer de glucoză produs prin acțiunea enzimatică a unei bacterii: *Leuconostoc mesenteroides*. La început s-au folosit preparate cu M_w mare (70 000, 120 000 — Macrodex, Dextran-70) cărora li s-a reproșat o frecvență mare de reacții alergice și tulburări ale hemostazei pe care le-ar produce. Preparatele similare (P. Lundsgaard-Hansen — 1969) și-au dovedit eficiența în tratamentul inițial al stărilor hipovolemice, toleranța generală fiind bună. În ultimii 15 ani s-a impus în practica medicală dextranul cu M_w mic (40 000 — Rheomacrodex, Dextran-40), în special prin așa-zisele proprietăți anti-sludge.

Anii de după război au constituit o a doua viață pentru preparatele de gelatină care într-o nouă haină chimică se folosesc în prezent pe o scară largă. Cele 3 mari grupe de preparate de gelatină — Haemaccel—Hoechst (gelatină cu legături de uree — 1962), Plasmagel sau Physiogel—SRK (gelatină fluidă modificată — 1952), Gelifundol-Biotest (oxypoligelatină — 1951) — s-au impus prin lipsa lor de antigenicitate, toleranța foarte bună și eliminarea relativ rapidă din organism.

Posibilități și limite. Principala indicație a folosirii substituenților de plasmă este hemoragia sau, mai rar, hipovolemia, problema principală în această privință fiind în ce măsură volumul sanguin poate fi reînlocuit cu o soluție fără hematii.

Intervin ca factori de condiționare cu mai mare sau mai mică importanță: amploarea și rapiditatea hemoragiei, condiția fiziologică a organismului în momentul sîngerării, rapiditatea cu care se intervine în oprirea hemoragiei.

Hemoragia înseamnă pierdere de hematii transportoare de O_2 și CO_2 și de plasmă și ca atare terapeutică trebuie să se adreseze acestor două componente, scopul principal fiind asigurarea țesuturilor cu o cantitate adecvată de O_2 . În momentul apariției stării de șoc hemoragic problema capătă un aspect grav, deoarece în unele stadii sau forme chiar reînlocuirea totală a cantității de sânge pierdută nu împiedică evoluția spre *exitus*. În consecință folosirea înlocuitorilor coloidal de plasmă, în hemoragii cu sau fără șoc hemoragic trebuie văzută ca avînd mai multe componente de care trebuie ținut cont și care trebuie discutate corect de la caz la caz:

— în orice hemoragie trebuie luată în considerare folosirea inițială a unui înlocuitor coloidal de plasmă, scopul fiind de a asista mecanismele spontane de reglare ale organismului ce apar în asemenea situații și în felul acesta să se prevină apariția șocului hemoragic;

— în ce măsură folosirea numai de înlocuitori coloidal de plasmă într-o hemoragie poate fi eficientă și înlocui transfuzia, pentru evitarea pericolelor și neajunsurilor ei.

În privința mecanismelor spontane de reglare ce apar în organism în cazul unei hemoragii, acestea sînt bine cunoscute și în funcție de buna cunoaștere a acestora folosirea înlocuitorilor coloidal de plasmă ca și a sîngelui poate fi rațională, logică sau lipsită de orice suport științific, și chiar să accentueze modificările patologice induse de hemoragie:

— la o persoană tînă o pierdere de 500—1 000 ml de sânge nu provoacă nici o modificare hemodinamică esențială: o tahicardie moderată și temporară; apare un influx de fluid ce conține proteine în vase, într-un ritm inițial de 100 ml/oră (Skilman — 1967) care scade apoi exponențial; în aproape 48 de ore volumul sanguin este restabilit spontan la valorile sale inițiale (Moore — 1959, 1965); hematiile sînt regenerate într-un ritm de 15—50 mil. (5—16 g Hb)/24 de ore, în situația unor depozite normale de fier; cînd hemoragia este complicată și cu o traumă tisulară mai întinsă, întreg procesul de normalizare a volumului sanguin poate dura pînă la 6 zile (Marshall — 1965);

— în caz de pierderi mai mari de sânge, mecanismele de reglare, modificările fiziopatologice induse sînt mai puțin bine cunoscute la om comparativ cu animalul și comparativ cu pierderile moderate (sub 1 000 ml) de sânge; se consideră că o pierdere acută de aproape 50% din volumul sanguin reprezintă un pericol foarte mare (la cîine, după o hemoragie de 30%, volumul plasmatic se normalizează după 24 de ore, iar întreg volumul sanguin după 48 de ore, cînd *pool*-ul intravascular de albumină este restaurat în proporție de circa 98%); în pierderi de aproape 66% din volumul sanguin, hemodiluția compensatoare este de 10%, iar cota de supraviețuire de 50% (Spink — 1965; Spirgi — 1964; Rawson — 1959 etc.); la șobolani, pisici și iepuri refacerea spontană a volumului sanguin apare mult mai rapid, în cîteva ore.

La asemenea pierderi de sînge apare pericolul instalării șocului hemoragic hipovolemic ce poate să progreseze, să fie stabilizat sau în curs de revenire (P. Lundsgaard-Hansen — 1969). Guyton consideră că evoluția stării de șoc înspre una din direcțiile de mai sus depinde de balanța a două sisteme de circuite *feed-back*: unul pozitiv care tinde la agravarea șocului și altul negativ care asigură revenirea. Dacă balanța produce un *feed-back* pozitiv > 1 șocul progresează. Terapia de reînlocuire a volumului de sînge pierdut — în scopul de a produce un *feed-back* negativ — inițiază revenirea din șoc.

Ca urmare a acestui mod de a privi evoluția stării de șoc, rezultă următoarele consecințe practice în ceea ce privește folosirea înlocuitorilor coloidali de plasmă:

- o modificare relativ minoră a balanței circuitelor *feed-back* de la $+1$ la -1 poate deplasa scala balanței de la progresiune spre stabilizarea șocului precoce; în consecință, chiar o cantitate moderată de asistare a volumului comparativ cu volumul de sînge pierdut, poate determina salvarea vieții cînd aceasta are loc în primele momente ale producerii hemoragiei;

- șocul stabilizat poate, în fazele tardive, să fie înlocuit de o progresiune a stării de șoc ca urmare fie a continuării sîngerării, fie a insuficienței mecanismelor spontane de apărare (vasoconstricție periferică cu metabolism anaerob ce produce acidoză metabolică, colaps circulator periferic), care prin creșterea capacității sistemului vascular deplasează balanța sistemelor *feed-back* spre $+1$ și astfel șocul evoluează spre *exitus* în mod rapid; aceasta evidențiază încă odată valoarea terapeutică a înlocuirii volumului de sînge pierdut.

Este acceptat ca un adevăr că *transfuzia de sînge rămîne reînlocuirea optimă de volum în caz de hemoragie, dar aceasta în anumite limite* care constituie în același timp și motivarea inițială a folosirii soluțiilor fără hematii în pierderile de sînge; limitele sînt reprezentate de o serie de efecte secundare și nedorite care însoțesc transfuzia de sînge:

- riscul transmiterii de hepatită virală; frecvența hepatitelor post-transfuzie este în jur de 14,5%, variînd între 10% după o singură transfuzie și 30% după mai mult de 10 transfuzii; mortalitatea în hepatitele posttransfuzionale este de 1—12%;

- 2% din sîngele conservat este contaminat bacterian;

- hematiile transfuzate au o durată de viață scurtă (34 zile *half life*) care în mod obișnuit poate fi și mai mult scurtată ca urmare a diverselor procese imunologice ce nu pot fi determinate prin metode de rutină;

- în caz de transfuzie masivă apare pericolul intoxicației cu citrat, K^+ , a acidozei metabolice și a unor tulburări de coagulare (scăderea numărului de trombocite, factorii V și VIII);

— în stări cu flux sanguin redus microcirculația poate fi afectată nedorit de către resturile celulare și proteinele modificate din sângele conservat;

— în unele cazuri componentele plasmatiche părăsesc sistemul vascular în jur de o oră;

— mortalitatea legată de transfuzia de sânge variază între 0,1—1%.

Un exemplu clasic al acestor limite este constituit de datele statistice publicate de Artz, care permit concluzia că și în cazurile severe transfuzia de sânge integral este limitată ca efecte beneficiare.

Utilizarea unor soluții fără hematii, ca substituenți ai sîngelui, în scop de înlocuire a volumului sanguin diminuat prin hemoragie, este condiționată de mai mulți factori:

A. Aspectele mai puțin plăcute și nedorite ale transfuziei, așa cum au fost prezentate pe scurt mai sus.

B. Gradul în care o hemoragie, prin scăderea cantității totale de Hb circulantă, amenință buna oxigenare a organismului, dat fiind că nu există o proporționalitate între pierderea de volum și cea de Hb; după o pierdere de circa 20—30% din volumul sanguin, reînlocuirea volumului cu un fluid lipsit de Hb, induce scăderea Ht pînă la 30% și a Hb la circa 11 g%, conținutul de O₂ al sîngelui fiind redus de la 20 la 14 ml O₂/100 ml sânge [compensarea este asigurată de redistribuirea fluxului sanguin (centralizare), creșterea debitului cardiac, ameliorarea eliberării de O₂ către țesuturi (Kho și colab. — 1967)]. Necesitatea reînlocuirii hematiilor pierdute pare să fie rezultatul mai multor factori ce se intercondiționează în timp și spațiu:

— amploarea și viteza de pierdere a hematiilor; anemiile severe care au apărut într-o perioadă lungă de timp nu se însoțesc de semne de scădere ale oxigenării tisulare; uneori dimpotrivă se poate constata chiar o creștere a volumului circulant, care de obicei este normal;

— necesitățile în O₂ ale organismului (activitate musculară sau repaus la pat); în condiții de repaus la pat, chiar un conținut de 8—10 g Hb% este suficient pentru o bună oxigenare tisulară;

— creșterea compensatorie a ventilației care este determinată de către P_ACO₂ și de perfuzia alveolelor ventilate;

— modificările debitului cardiac (o hipoxie moderată crește debitul cardiac în timp ce una severă îl scade);

— perfuzia uniformă a microcirculației poate fi perturbată prin fenomene de coagulare intravasculară, agregare de celule (hematii, trombocite), acidoză locală, hemoliză; după traumă și hemoragie apare o creștere a tendinței de formare de trombusuri (Bygdeman — 1966) și poate apare chiar o întârziere a vindecării plăgilor (Zederfeldt — 1957).

C. În ce măsură volumul sanguin poate fi reînlocuit cu soluții lipsite de hematii; încă din 1883 Ott (citată de H. F. Gruber — 1969) scria: „..... pericolul pierderilor de sânge de pînă la 2/3 din volumul sanguin total stă în disproporția dintre capacitatea vasculară și conținutul vascular, cauzată de hemoragie, și acest pericol este contracarat de către volumul fluidelor infuzate, indiferent că aceste fluide conțin sau nu eritrocite”; această primă experiență a fost confirmată ulterior prin experimentele pe animale cît și de situațiile clinice diverse, dintre care hemodiluția cunoaște în prezent o utilizare crescută în practica chirurgicală:

— cîinii suportă o hemodiluție acută cu dextran 75 pînă la niveluri de Hb de 3 g%, cînd respiră aer sau chiar de Hb 2 g% dacă respiră O₂ 100%; debitul cardiac a fost găsit crescut iar hematocritul atinge în aproximativ o săptămînă 50% din valoarea sa inițială (Safar P. și alții — 1964; Bloom E.W. — 1964; Fowler N. O. — 1959; Gasanov — 1960; Takaori M. — 1965, 1966, 1967);

— dextransii și plasma folosiți în exsanguinotransfuzia cu hemodiluție extremă, au provocat aceeași mortalitate; mecanismele compensatorii sînt adecvate atît timp cît hematocritul scade pînă la jumătate din valoarea sa [PO₂ în țesutul subcutan pare să fie o funcție a volumului sanguin și nu a hematocritului (Wise — 1957; Hunt — 1967; Korolkov N. I. — 1967); normovolemia cu policitemie nu asigură o ameliorare a aprovizionării cu sânge ci dimpotrivă; rezistența periferică se mărește datorită creșterii vîscozității; fluxul coronar descrește (Johanson — 1967)];

— Artz (1957) prin observații făcute pe soldați răniți a demonstrat că pierderi ale volumului de hematii de circa 50% pot fi tratate numai cu dextransi, fără ca să apară semne de insuficiență de oxigenare tisulară, hematocritul fiind în aceste cazuri între 20—30%; la niveluri inferioare de 6 g Hb (20% Ht corespunzător), atît la cîine (Takaori — 1969) cît și la om (Seibert — 1967), apar semne hemodinamice și metabolice de decompensare;

— o experiență clinică amplă confirmă faptul că pierderile de hematii pot atinge 25—30% din volumul normal pe o anumită perioadă de timp în care să se asigure o reînlocuire completă a volumului plasmatic și o respirație adecvată (Gruber — 1969); pierderi de 20—30% din volumul sanguin (1—1 1/2 l sânge la un individ normal) pot fi reînlocuite fără pericol cu fluide fără hematii, părere ce este împărtășită de mulți autori [Gruber (1969) citează 34 de asemenea autori]; niveluri de pînă la 30% Ht sînt bine tolerate, în general, fără să apară pericolul insuficienței de oxigenare, atît timp cît volumul sanguin circulant rămîne normal; după Artz (1955), un hematocrit < 25% (corespunzător oare-

cum la 8 g Hb) se însoțește de riscul unei oxigenări cerebrale insuficiente.

După cum se observă este bine dovedit experimental și clinic că într-o hemoragie se pot folosi soluții fără hematii, problema principală fiind de a cunoaște în ce măsură aceste soluții sînt capabile să crească debitul cardiac și să amelioreze perfuzia tisulară, scopul final fiind ameliorarea oxigenării tisulare.

Limitele reînlocuirii volumului pierdut cu ajutorul soluțiilor fără hematii sînt condiționate de doi factori:

- deficitul de Hb, care este valabil pentru toți coloizii fără hematii;
- efectele secundare potențiale ale coloizilor artificiali, considerați în mod necesar separat.

Premisele obligatorii pentru un efect inițial adecvat în cazul coloizilor artificiali sînt constituite de o activitate oncotică și mărime moleculară suficientă (adecvată) și sînt îndeplinite de preparatele de gelatine și dextransi accesibile comercial. Aceste preparate și-au primit avizul favorabil al practicii medicale de aproape 30 ani, dar administrarea lor necesită unele precauții.

După restabilirea mai mult sau mai puțin adecvată a debitului cardiac, ca urmare a administrării acestor coloizi și a prevenirii șocului sever, sau a scoaterii pacientului din această stare, apare problema perioadei *bridging*, ce poate fi mai lungă sau mai scurtă. Problema este cauzată de pericolul supraîncărcării circulatorii prin administrarea, în al doilea timp terapeutic, a sîngelui. Acest risc este relativ frecvent în condiții de pace, cînd sîngele este relativ ușor accesibil. În timpul transfuziei apare o creștere a volumului circulant, proporțional cu efectul de volum intravascular al coloizilor folosiți inițial. La tineri și sănătoși acest risc este mic, dar la bătrîni și la cei cu rezervă cardiacă redusă, pericolul nu este de neglijat.

Mai cităm deficitul de hematii și deshidratarea spațiului interstițial care pot avea roluri și importanțe variabile. În asemenea situații administrarea inițială a unui coloid cu suficientă activitate oncotică, în scopul creșterii pînă la un anumit nivel a debitului cardiac, trebuie să fie urmată de soluții cristalinoide care să combată deshidratarea interstițială și în felul acesta să susțină refacerea autogenă a volumului sanguin.

Următoarea problemă este dacă felul coloizilor — artificiali sau produse de sînge uman — oferă vreun avantaj în paralel cu realizarea scopului de umplere a spațiului vascular, sau efecte secundare.

Albumina și soluția de gumă salină nu interferează cu refacerea autogenă a proteinelor totale, circulante (albumină și globulină), în timp ce

gelatinele și dextranii au efecte inhibitorii, ale dextranului fiind mai mari (Birke și Rieger — 1966, 1967).

După cum se știe o hemoragie înseamnă o pierdere considerabilă de proteine circulante, iar starea de șoc se însoțește de diminuarea apărării antibacteriene, fapte strâns legate de altminteri între ele. Importanța mecanismelor de apărare antibacteriană, acum când infecțiile de spital constituie o amenințare permanentă, nu trebuie uitată nici un moment și capătă o semnificație cu totul și cu totul deosebită. Avînd în vedere acest fapt trebuie ca refacerea volumului de sînge pierdut să se facă cu acele fluide care nu interferează cu metabolismul proteinelor. Din acest punct de vedere produsele de sînge uman sînt superioare soluțiilor cristaloide și coloizilor artificiali.

Supraîncărcarea circulatorie, consecință a folosirii coloizilor, cuplată cu un mare deficit Hb — rezultat al hemoragiei inițiale — poate constitui un pericol vital acut ca urmare a hipoxiei cerebrale și cardiace. În cazul unei hemodiluții severe extracția coronariană a oxigenului devine așa de mare încît atinge pragul critic, deși redus al saturației cu O_2 a sinusului coronarian. Intervin ca factori de creștere a acestui risc hipoxemia arterială sau diverse afecțiuni coronariene, și se asistă la apariția unui colaps circulator acut prin insuficiența cardiacă secundară deficitului de oxigenare cardiacă. În funcție de efectul de volum intravascular al coloidului folosit, riscul insuficienței cardiace prin supraîncărcare circulatorie este mai mare sau mai mic. Oricum acest risc pare să fie mai crescut în cazul Macrodex-ului, comparativ cu gelatina, cînd se administrează o perfuzie excesivă (poate deveni o realitate la vîrstnici sau în prezența unor afecțiuni miocardice cunoscute sau nu). Moleculele de gelatină, mai mici față de cele ale dextranului se dispersează mai rapid în spațiul interstițial și în felul acesta constituie un factor de siguranță.

O altă categorie de fapte care limitează folosirea coloizilor artificiali în tratamentul șocului este constituită de efectele secundare potențiale ale acestora. În această privință se pare că marja de siguranță terapeutică este mai mare pentru gelatină comparativ cu dextranul.

În cazul dextranilor s-au raportat o serie de insuficiențe renale acute după cantități mari de dextran de greutate moleculară mică (Bergentz — 1965; Birke — 1966; Hint — 1963; Mailloux — 1967 etc.), uneori chiar la bolnavi cu funcție renală normală anterior sau în stare de hidratare normală (Morgan — 1966; Australian Drug Evaluation Committee — 1966).

Folosirea dextranului tip Macrodex peste anumite limite (20 ml/kilocomp sau 1 500 ml/24 de ore la un adult de greutate medie) predispune la sîngerare. Timpul de sîngerare se prelungește cînd hemoglobina scade $< 6 \text{ g\%}$ (Ht corespunzător în jur de 20%). Apariția unei diateze hemo-

ragice este extrem de importantă în perioada postoperatorie, ori folosirea dextranilor este necesară în multe cazuri tocmai în această perioadă. Faptul că gelatinele nu afectează hemostaza le cresc utilitatea și siguranța folosirii în perioada postoperatorie.

Importanța clinică. Folosirea coloizilor artificiali prezintă o dublă importanță din punct de vedere clinic:

- înlocuiesc folosirea sîngelui sau a derivatelor de plasmă, acolo unde acestea nu pot fi utilizate (aceasta cu atît mai mult cu cît indicațiile pentru transfuzia de sînge par să devină din ce în ce mai limitate);

- posedă o serie de avantaje față de sîngele conservat sau soluțiile cristaloide și ca atare este de preferat utilizarea lor; un asemenea avantaj, de exemplu, este conferit de proprietățile rheologice și efectul lor anti-sludge, comparativ cu sîngele conservat.

Ca urmare a acestor două mari categorii de fapte importanța clinică a coloizilor artificiali se manifestă sub cele mai diverse forme de indicații și rezultate. Pe măsură ce indicațiile pentru transfuzie s-au micșorat, cele pentru perfuzia de substituenți de plasmă au crescut.

În timpul ultimilor 20 de ani substituenții de plasmă au căpătat o importanță considerabilă deoarece (Allgöwer — 1964, 1966; Hässig — 1966; Reissigl — 1966, 1967 etc.):

- a crescut numărul diverselor accidente și implicit necesitatea unei perfuzii la locul accidentului și în cursul transportului;

- a crescut numărul operațiilor mari — cord, torace, neurochirurgie, chirurgie vasculară sau urologică — care nu pot fi realizate fără refacerea volumului de sînge pierdut, dar în care transfuzia exclusivă nu este de dorit;

- există condiții patologice în care se impune administrarea unui substituent de plasmă cu sau fără sînge: hemoragii moderate, *priming*-ul mașinii de cord-pulmon artificial, hemodializa extracorporeală, tulburări de hemostază, tromboze arteriale;

- coloizii cu presiune coloidosmotică mare (Rheomacrodex, Dextran 40) sînt indicați în situațiile în care este de dorit deshidratarea tisulară: edem cerebral sau pulmonar (în general cel interstițial), mai ales în cursul intervențiilor neurochirurgicale; asocierea de manitol la doze mici de dextrani pare să aibă efecte deosebit de salutare;

- înlocuitorii coloidali de plasmă cu o durată de viață intravasculară scurtă (*half-time*) au o importanță deosebită pentru sala de operație, mai ales cînd pierderile de sînge nici nu necesită transfuzia; față de soluțiile cristaloide, cu o viață intravasculară și mai scurtă, acești substituenți de plasmă sînt mai potriviți din punctul de vedere al comba-

terii deshidratării (evaporare crescută la nivelul pleurei sau a peritoneului deschis); importanța unor asemenea substituenți de plasmă pentru sala de operație provine și din efectul anesteziei asupra sistemului cardiocirculator, efect care în cele mai multe cazuri este de o mărire acută a capacității vasculare față de un conținut relativ fix; situația evoluează în sens invers la revenirea din anestezie (în fața unei asemenea evoluții se impune utilizarea unor substituenți de plasmă cu o durată de viață intravasculară scurtă, în special preparate de gelatină, pentru efectul lor favorabil asupra diurezei).

Unii substituenți de plasmă, în soluție 10% dextran cu greutate moleculară mică — de exemplu — sînt contraindicați, îndeosebi în cantități mari pentru refacerea volumului sanguin diminuat, deoarece pentru mulți autori au următoarele consecințe:

- efectul de deshidratare (pe care unii substituenți de plasmă îl au asupra spațiului extravascular), în stările de șoc, trebuie prevenit, sau tratată deshidratarea interstițială celulară care poate contribui împreună cu alți factori, la progresiunea șocului;

- pericolul potențial al insuficienței renale acute după șoc necesită ca o contraindicație relativă folosirea acelor preparate care pot diminua diureza (se vor prefera soluțiile de gelatine care facilitează excreția renală); funcția renală este extrem de importantă în asigurarea unui echilibru hidroelectrolitic postșoc sau postoperator (se previne hiperhidratarea sau hiperpotasemia); o dată cu ameliorarea stării de șoc, se asistă la intrări masive de K^+ în vase, ca urmare a creșterii fluxului sanguin tisular (K^+ în timpul șocului a părăsit sectorul intracelular ca urmare a suferinței celulare și s-a acumulat interstițial);

- folosirea de cantități masive de preparate cu un pH acid, în șocul avansat însoțit de acidoză metabolică, devine discutabilă.

În cazul în care refacerea volumului sanguin primează și transfuzia de sînge nu este accesibilă sau nu se socotește absolut necesară, dextranii de greutate moleculară mare împreună sau nu cu soluții de gelatină cu moleculă mică, își capătă indicațiile *princeps* și devin soluțiile cele mai importante în îngrijirea bolnavului.

Caracteristicile „ideale” ale unui înlocuitor coloidal de plasmă. Folosirea plasmăi ca atare sau a derivatelor — plasmă proaspătă sau conservată, plasmă uscată, soluție de plasmă pasteurizată, albumină — în scopul refacerii volumului sanguin pierdut permite unele concluzii care constituie în același timp și una din cauzele reale ale necesității unor substanțe coloidale artificiale, capabile să înlocuiască volumul sanguin scăzut:

- frecvența generală a hepatitelor după perfuzia cu plasmă proaspătă, stocată, liofilizată, este aproape identică cu cea după transfuzia cu

sînge; consecința firească pentru majoritatea autorilor, a acestei realități este de a nu utiliza preparatele de plasmă mai sus menționate în îngrijirea bolnavului șocat;

- plasma pasteurizată sub forma unei soluții proteice sau albumina nu par să constituie un risc de transmitere a hepatitelor;

- capacitatea de legare a apei pentru fiecare gram de albumină în sistemul vascular este de aproximativ 18 ml;

- albumina și soluția proteică de plasmă pasteurizată au un efect beneficiar limitat în îngrijirea șocatului hemoragic, ca urmare a imposibilității lor de a asigura transportul O_2 ;

- aceste soluții prezintă o serie de dezavantaje (accesibilitate redusă condiționată de existența donatorilor de sînge, sînt scumpe, nu asigură o înlocuire completă a plasmei pierdute deoarece nu conțin globuline).

Existența unor preparate de plasmă (soluție de albumină și soluție proteică de plasmă pasteurizată) care nu transmit virusul hepatitei, nu rezolvă problema necesității de coloizi pe plan mondial, situație care cu greu s-ar putea schimba în viitorul apropiat. O asemenea realitate, care poate deveni extrem de amenințătoare în perioade de intensă solicitare (calamități de exemplu), constituie principala motivație a necesității unor coloizi artificiali perfuzabili. Cu atît mai mult cu cît acești coloizi pot prezenta anumite avantaje față de preparatele de plasmă mai sus citate. Substanțele de înlocuire a plasmei sînt metabolizate în organism și excrete, putînd fi produse în cantități nelimitate, la un preț de cost redus.

O soluție coloidală artificială care poate fi perfuzabilă ar trebui să posede următoarele proprietăți (Gronwall, American National Research Council — 1963):

- coloidul să aibă dimensiuni moleculare care să-i permită un asemenea efect coloidosmotric încît să asigure soluției de perfuzat o presiune coloidosmotică și vîscozitate similară plasmei sanguine; vîscozitatea soluției să fie suficient de scăzută pentru a permite o administrare intravenoasă ușoară și să nu crească sarcina cordului în menținerea circulației;

- coloidul să nu aibă proprietăți toxice; să poată fi eliminat din organism prin metabolism și excreție, diminuînd cît mai mult riscul de stocaj și lezare tisulară secundară; să nu producă vreo interferență chiar întîrziată cu funcția vreunui organ, chiar după administrări repetate;

- coloidul să aibă o viață suficient de lungă în sînge și la o concentrație adecvată, pentru a produce un efect terapeutic; aceasta nu exclude folosirea de concentrații mai mari sau mai mici; o asemenea soluție coloidală folosită în scopul creșterii volumului plasmatic după

hemoragie ar trebui să fie reținută în proporție de circa 50% din volumul perfuzat pentru 6—12 ore;

— soluția să nu producă reacții alergice sau pirogenice, să nu interfereze cu hemostaza sau coagularea sanguină în timp ce este folosită în perfuzie; să nu provoace aglutinarea sau liza hematiilor sau lezarea leucocitelor; să nu interfereze cu determinarea grupelor sanguine;

— coloidul să nu interfereze cu mecanismele biologice implicate în rezistența la infecție, în hemopoieză, în formarea de proteine plasmatice;

— coloidul să nu interfereze cu funcția renală, debitul cardiac sau să provoace acidoză metabolică;

— soluția să poată fi sterilizabilă în scopul evitării contaminării virotice sau bacteriene;

— soluția să poată fi produsă în mari cantități, cu aceleași proprietăți bine definite și să fie stocabilă pe perioade lungi de timp și la temperaturi diferite.

Asemenea caracteristici pe care trebuie să le posede soluțiile coloidale artificiale de înlocuire a plasmăi, arată greutatea teoretică și practică care sînt întîlnite în cursul realizării lor. Chiar dacă o asemenea substanță ar fi produsă, intervin apoi alte aspecte: funcțiile specifice ale proteinelor plasmatice nu pot fi asigurate de soluția coloidală deși aceasta are un efect coloidosmotic adecvat; s-ar putea ca materiile plasmatice să joace și alte roluri în cursul șocului în afara funcțiilor coloidosmotice.

Dificultățile întîlnite în cursul producerii unei soluții coloidale artificiale sînt compensate de avantajele practice conferite de aceste soluții:

— pot fi produse industrial în cantități nelimitate și la un preț de cost inferior sîngelui sau derivatelor de plasmă;

— stocajul este posibil pe perioade lungi de timp și în locuri unde se impune administrarea de urgență (salvare, stații de reanimare etc.);

— administrarea lor nu depinde de grupa sanguină;

— riscul oricărei infecții ar fi eliminat;

— posibilități reale de control, eficiente din punct de vedere chimic și biologic;

— realizează o economie de sînge.

Folosirea termenilor de substituenți de plasmă sau *plasmexpander* trebuie făcută cu grijă pentru a nu risca unele confuzii regretabile, termenii nefiind sinonimi. La acești doi termeni se mai adaugă existența a încă multor alți termeni precum (ii redăm după U. F. Gruber — 1969): *replacement fluids*, *blood replacement substances*, *blood substitutes*, *blood volume expanders*, *blood expanders*, *blood volume replenishers*, *blood volume restorers*, *blood fluid replacement substances*, *plasma substitutes*, *plasma volume expanders*, *plasma expanders*, *plasma replacement substances*, *plasma extenders*, *volume replacement substances*.

Prin *plasmexpanders* trebuie să se înțeleagă numai acele soluții care, comparativ cu plasma, sînt hiperoncotice și în consecință măresc volumul plasmatic cu mult peste

cantitatea perfuzată. Mărirea volumului sanguin se face pe seama extragerii apei din spațiul interstițial și poate atinge valori diferite și constituie efectul principal al substituenților plasmatici. Soluțiile de gelatină neavând acest efect de mărire nu ar trebui incluse în categoria plasmexpanderilor.

Substituenții de plasmă asigură numai o „protezare” temporară a volumului. Aceste substanțe nu pot îndeplini și alte funcții esențiale ale sîngelui: transport de O_2 și CO_2 , capacitate de tamponare, coagulare, antigenicitate.

Pentru unii autori nici termenul „substituent” nu este cel mai potrivit pentru anumiți coloizi artificiali — dextrani — care prezintă anumite avantaje față de plasmă. În prezent, dintre substituenții de plasmă sînt preferați soluțiile de gelatină și dextranii pentru folosirea clinică și în urgență (Schmidt-Thomé — 1962, Tourtelotte — 1956, 1957).

Substanțele de înlocuire a plamei (plasma replacement substances) sînt considerate acele soluții plasmatice care pot normaliza volumul sanguin, pentru o anumită perioadă de timp, după ce sînt administrate prin perfuzie intravenoasă — cum este cazul cu plasma homologă.

Expresiile de *soluții care conțin coloizi (colloidcontaining)* sau *soluții de perfuzat fără coloizi (colloidfree infusion solutions)* caracterizează mai degrabă proprietățile decît funcția.



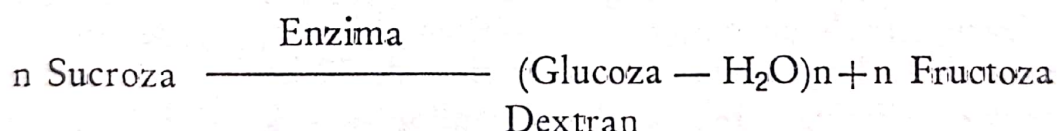
CHIMIE

DEXTRANII

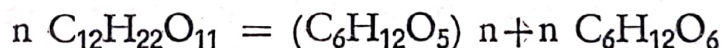
Dextranul este un polizaharid, polimer al glucozei, cu o complexă formulă structurală.

Producerea dextranului se împarte în trei perioade: fermentare, hidroliză și fracționare.

Se pornește de la fermentarea unui substrat de zahăr obișnuit sau zaharoză, sub acțiunea bacteriei *Leuconostoc mesenteroides* B—512 (folosită în Suedia din anul 1953). Zaharoza este clivată în doi componenți (glucoză și fructoză) și molecule de glucoză legate în lanțuri lungi. Enzima care guvernează reacția este dextransucroza.



sau:



Dextranul obținut în această perioadă este format dintr-o largă gamă de molecule de lungimi variabile.

În faza următoare se procedează la o hidroliză acidă pentru a se obține reducerea greutateii moleculare prin scurtarea lanțurilor moleculare de glucoză.

În cele din urmă se procedează, în a treia etapă, la fracționări repetate pentru separarea moleculelor cu greutatea apropiată.

Lungimea moleculei de dextran și implicit greutatea moleculară este esențială în manifestarea proprietăților fizicochimice și biologice ale

substanței, de aceea se caută ca majoritatea moleculelor să se situeze în jurul greutatei moleculare aleasă ca optimă pentru dezvoltarea acțiunii farmacodinamice (40 000 sau 70 000); astfel se consideră pentru dextranul 40 (Rheomacrodex) că 90% din molecule au o greutate între 15 000 și 75 000, iar pentru dextranul 70 (Macrodex) că 90% din molecule au o greutate moleculară între 25 000 și 125 000.

Valorile de pH sînt diferite în funcție de soluții (tabelul I). Capacitatea de bază tampon a soluțiilor de dextran este foarte slabă, mai mică de 2 mEq/l.

Tabelul I

pH-ul soluțiilor de dextrans

Soluția	pH
Dextran 70 în ClNa 9‰	5,1—5,7
Dextran 70 în glucoză	4,5—4,9
Dextran 40 în ClNa 9‰	4,5—5,6
Dextran 40 în glucoză	4,4—5,6

Trebuie subliniat că proprietățile farmacologice ale dextranilor sînt determinate pe lângă greutatea moleculară și distribuția moleculelor de diverse greutăți și de structura moleculară, în sensul că moleculele de anumită lungime trebuie să aibă cît mai puține lanțuri laterale.

Metabolizarea dextranilor a fost demonstrată mai ales pentru moleculele mai mari care nu sînt eliminate renal. Metabolizarea este determinată de enzime degradante pentru dextran (dextranaze), în principal în ficat (enzimă prezentă și în splină, plămîn, rinichi, creier, țesut muscular), mergînd pînă la CO₂ și apă (Terry — 1952; Hint — 1968). Rata metabolizării este de aproximativ 70—90 mg/kilocorp/24 de ore, ceea ce ar corespunde la 5 g/24 de ore la un subiect de 70 kg.

Pragul de eliminare renală al dextranilor este de pînă la o greutate moleculară de 50 000 (Arturson — 1964). Eliminarea în urină poate ajunge pînă la 70% pentru dextranul 40; pentru dextranul 70, după 6 ore sînt eliminate 30% din molecule, iar după 24 de ore pînă la 40%.

Permeabilitatea capilarelor pentru moleculele de dextran este discutată și se consideră ca fiind relativ slabă, depinzînd de regiunile traumatizate, arsuri, efecte de radiații; ele nu trec prin placenta și nu apar în lichidul cefalorahidian.

Dextranii dezvoltă o importantă presiune coloidosmotică în comparație cu cea a plasmiei. Astfel se consideră pentru plasmă o presiune coloidosmotică de pînă la 350 mm H₂O, în timp ce dextranul 70 (60%) ajunge pînă la 800 mm H₂O, iar dextranul 40 (100%) pînă la 2 300 mm H₂O.

De aici se relevă corolarul practic al efectului de creștere al volumului circulant: 1 g proteine rețin 13 ml H_2O (100 ml H_2O pentru 7,5 g% proteine plasmatic), iar 1 g dextran poate menține 25 ml H_2O în circulație, ceea ce corespunde pentru 30 g dextran, dintr-un flacon, o cantitate de 600 ml apă.

Perfuzia de dextrans crește rapid totalul coloizilor din plasmă. Hemostazia se restabilește prin eliminarea moleculelor mici de dextran, iar pe de altă parte s-a descris o redistribuție a proteinelor plasmatic în spațiile vasculare și extravasculare (albuminele plasmatic scad, revenind apoi la normal pe măsură ce dextranul este metabolizat sau eliminat).

Aportul electrolitic și caloric al soluțiilor de MacroDEX (dextran 70) este redat în tabelul II. Dextranul 40 (soluție 10% în ClNa 9% sau glucoză 5%) are aceeași compoziție ionică și aport caloric.

Tabelul II

Dextran 70 (soluție 6% în ClNa 9% sau glucoză 5%) (aport electrolitic și caloric)

Concentrația (g%)	Soluție	Na ⁺ Cl ⁻ (mEq/l)	Glucoză	Masă osmolară/l	Cal./l
6	NaCl g%	154 154	—	308	0
6	Glucoză 5%	— —	50 g%	277	200

Concentrația plasmatică, după administrarea a 500 ml de dextran 70 6% sau dextran 40 10% (soluții în Cl Na 9%), se situează între 0,6 și 1,5 g/ml plasmă.

Concentrația plasmatică și excreția renală depind de o serie de factori:

- distribuția greutatei moleculare a dextranului întrebuințat;
- cantitatea perfuzată;
- viteza de perfuzare;
- condiția pacientului în sensul hipovolemiei, hipervolemiei, sau a presiunii coloidosmotice a plasmiei.

Pentru cantități egal perfuzate, în primele două ore se atinge o concentrație mai mare pentru dextranul 40, dar concentrația scade mai rapid decât după perfuzarea unei cantități egale de dextran 70. După circa 6 ore concentrațiile sînt egale, pentru dextranul 40 menținerea concentrației fiind considerată rezultatul moleculelor mari pe care le conține. Moleculele mai mici sînt rapid excretate prin rinichi, astfel că în continuare, între cele două tipuri de dextran diferențele dispar, ca după 10 ore concentrația dextranului 70 să fie mai mare.

Moleculele mai mici care traversează membrana capilară se reîntorc în sistemul vascular prin căile limfatice.

Viteza de perfuzie este cel mai important factor care determină diferențele de concentrație între dextranul 40 și 70, existînd o directă proporționalitate între rapiditatea perfuzării și concentrația plasmatică mai mare a dextranului 40.

Dacă perfuzarea durează 4 ore diferențele sînt inexistente și în orice caz după 6 ore de la începerea perfuzării, concentrația dextranului 70 este mai mare.

GELATINELE

Gelatinele sînt produși de degradare ai collagenului. Toate sînt de origine biologică și se obțin prin diferite metode, mai ales prin hidroliză, din țesuturi bogate în collagen.

Din punct de vedere chimic distingem mai multe tipuri.

Oxipoligelatina (preparată în 1951 de Campbell) este reprezentată de produsul Gelifundol (Biotest). Se află în soluție de clorură de sodiu 9‰, în concentrație de 5,6‰; are o greutate moleculară medie de 30 000; este de două ori mai vîscoasă decît apa; are un pH de 7 și o presiune coloidosmotică de 30 mmHg. Efectul volemic se datorează formei moleculelor care sînt ramificate. Nu se cunoaște posibilitatea metabolizării, dar este sigur că se elimină rapid, pe cale renală, provocînd paralel creșterea diurezei prin fenomen osmotic.

Gelatina fluidă modificată (fluidă la o temperatură de 20°C) reprezentată prin mai multe produse:

— Plasmagel-ul este o soluție de gelatină modificată, în concentrație de 3‰ (fabricat mai întîi în soluție 6‰ gelatină, prin degradare termică, apoi tratată cu acid succinic, izolată, purificată și diluată pînă la 3‰); conține 7 g‰ ClNa și 2 g‰ Cl₂Ca sau 120 mEq Na⁺‰, 27 mEq Ca⁺⁺‰ și 147 mEq Cl⁻‰; greutatea moleculară este cuprinsă între 10 000 și 100 000 (60‰ între 20 000—60 000; greutatea moleculară medie este considerată 35 000), dezvoltînd o presiune coloidosmotică de 28,5 mmHg; punctul de gelificare este 5°C; pH=5,8;

— Physiogel-ul este o soluție de 4,2 g‰ gelatină fluidă, modificată prin degradare termică și succinilare; greutate moleculară=35 000; conține 120 mEq Na⁺‰, 24 mEq Ca⁺⁺‰, 125 mEq Cl⁻‰, 0,4 mEq K⁺‰, 3,4 mEq Mg⁺⁺‰; pH=7,2; se elimină în totalitate pe cale renală avînd efect diuretic osmotic;

— Gelofusine este o soluție 4‰ gelatină în soluție salină izotonă, avînd adăugat 0,5 g Cl₂Ca/l; greutatea moleculară=în jur de 30 000; în organism se metabolizează pe căile proteolizei și se elimină renal; este

lichidă la temperatura camerei, netoxică, nu formează anticorpi, nu se depozitează în organism; Gelofusine este o soluție izotonică și izooncotică cu următoarea compoziție electrolitică: 146 mEq $\text{Na}^{+}\%$, 10 mEq $\text{Ca}^{++}\%$, 156 mEq $\text{Cl}^{-}\%$;

— *Marisang* (produs de Uzina de medicamente București) este o soluție de gelatină modificată și parțial hidrolizată; greutatea moleculară = în jur de 30 000; crește presiunea coloidosmotică a plasmiei; este metabolizată complet; soluție cu o vâscozitate de 2—6 centipoises (c.p.s.), densitate 1,01—1,02, pH=7—7,4; conține la 1 000 ml: gelatină 40 g, ClNa 8,5 g și Cl_2Ca 1,1 g;

— *Haemaccel* (Hoechst) (prima descriere din 1962 aparține lui Schmidt-Thome) este o soluție de 3,5% de gelatină în lichid polielectrolitic cu compoziția: 145 mEq $\text{Na}^{+}\%$, 5,1 mEq $\text{K}^{+}\%$, 12,5 mEq $\text{Ca}^{++}\%$, 162,6 mEq $\text{Cl}^{-}\%$; dezvoltă o presiune coloidosmotică de 350—390 mmH₂O; pH=7,2—7,3; greutate moleculară = în jur de 35 000; în procesul de fabricare se pornește de la gelatină cu greutate moleculară medie de 100 000, din care prin degradare termică se obțin polipeptide cu greutate moleculară între 12 000—15 000, care prin formarea unor punți de uree dau molecule cu greutatea moleculară 35 000.

Compatibilitatea gelatinelor cu diferitele medicamente este bună pentru cele hidrosolubile (hemostatice, hipnotice, anestezice, analeptice, glucoză, vasopresoare, relaxante musculare, vitamine, peniciline, tetraciline). Soluțiile care conțin Ca^{++} nu trebuie amestecate cu sânge citrat sau plasmă.

Stabilitatea în timpul depozitării este variabilă în funcție de produs: Physiogel-ul poate fi păstrat până la 4 ani la 10—15°C, Haemaccel-ul până la 3 ani, Gelifundol-ul circa 150 zile.

Efectul coloidosmotic și capacitatea de reținere a apei este în legătură cu distribuția greutateilor moleculare, greutate moleculară medie și procentul de molecule care trec prin rinichi în urină.

Pentru diferitele gelatine 70% din molecule sînt în jurul greutateii moleculare de 30 000, iar 90% din molecule traversează filtrul renal. Efectul volemic este mai redus decît al dextranilor, puterea de reținere a apei fiind considerată, nesigur însă, în jur de 14 ml apă pentru 1 g gelatină.

Persistența în sectorul vascular este considerată în jur de 4 ore, după care mai mult de jumătate se elimină (comparativ: 75% din soluția de gelatină perfuzată, 21% din soluția dextran 70 și 54% din soluția dextran 40 se găsesc în urina șobolanilor în experiență, după 5 ore de la perfuzare).

Metabolizarea gelatinelor este discutată, iar obținerea în organism de aminoacizi utilizabili este incertă. Repetate perfuzii de oxipoligelatină pot cauza o creștere a retenției de B.S.P.; Levinson consideră că perfu-

ziile de gelatină ar putea să întârzie sinteza de proteine proprii. Propunerea lui Brunschwig de a folosi soluțiile de gelatină ca nutriție parenterală nu pare a fi fundamentată.

În ceea ce privește concentrația plasmatică datele au stabilit, că după perfuzarea unei soluții de 5% gelatină (100 ml) la indivizi normovolemici, la sfârșitul perfuziei concentrația era de 0,8%, iar la 24 de ore 0,3 g%. Numai 55% din gelatina perfuzată se mai află în vase la sfârșitul perfuziei, 23% fiind excretată în urină, iar 22% filtrată în țesuturi.

Concentrațiile plasmatice ale gelatinei fluide modificate și oxipoligelatinei sînt aproximativ aceleași.

Funcția renală ar fi modificată după administrarea de gelatine, în sensul unei diureze osmotice, iar testul cu P.S.P. arată o reducere funcțională renală cu revenire la normal după 6 zile.

*

Excreția coloizilor este dependentă de gradul de hidratare al subiectului (vezi p. 116—119).

Macromoleculele (dextran sau gelatine) sînt filtrate la nivelul glomerulilor în funcție de greutatea lor moleculară:

— pînă la o greutate moleculară de 10 000 moleculele trec rapid și în totalitate;

— peste 10 000, în funcție de creșterea greutății moleculare, filtrarea scade progresiv;

— de la 60 000 în sus filtrarea este nulă.

Într-o soluție macromoleculară, procentajul moleculelor de diferite greutăți dictează rapiditatea eliminării renale, dar intervine și vîscozitatea soluției, ca și presiunea oncotică care variază cu încărcătura electrică a moleculei. Formula moleculei ar influența și ea filtrarea. Presiunea de filtrare care elimină moleculele, rezultă din presiunea din capilarele glomerulare, din care se scade presiunea oncotică și presiunea intratubulară care se opun primei forțe.

Creșterea vîscozității filtratului glomerular încetinește tranzitul prin tubi și ar modifica presiunea laterală, dar într-un mod încă incert. Oricum, scăzînd viteza în tubii renali, se mărește timpul de contact al urinei cu celulele tubulare, crescînd resorbția de apă și de sodiu. Urina care ajunge în medulara renală și în tubul distal va fi cu o concentrație osmotică mai mică.

Macromoleculele neabsorbite de celulele tubulare determină apariția în aceste celule a vacuolelor, fenomen reversibil prin metabolizarea lor, în aceste celule găsindu-se enzima care le catabolizează.

Modificările morfologice ale celulelor tubulare sînt cunoscute sub numele de nefroză osmotică, care constă într-o vacuolizare hidropică difuză a tubilor proximali (vacuolele sînt mici, omogene, egale, regulat răspîndite în citoplasmă, respectă tubii distali). Evoluția se caracterizează prin reversibilitate cu vindecare, a cărei rapiditate este în legătură cu felul substanței, cantitatea administrată și existența sau nu a insuficienței renale asociate.

Efectele renale ale dextranului 40 sînt conforme explicațiilor fiziopatologice descrise anterior:

- mărește vîscozitatea urinei cu creșterea densității;
- la subiectul cu lipsă de apă mărește diureza inhibînd secreția de hormon antidiuretic, normal crescut în deshidratare;
- la subiectul normal hidratat, diminuează diureza prin creșterea vîscozității urinare, cu creșterea resorbției de apă și sodiu;
- nu modifică fluxul sanguin renal, ca și filtrarea glomerulară;
- în doze mari determină vacuolizări ale celulelor tubului proximal.

În rarele cazuri în care s-a semnalat apariția insuficienței renale acute cu anurie după dextran 40, leziunile s-au datorat condițiilor prealabile care au provocat hipervîscozitatea urinei și anuria (presiunea de perfuzie renală scăzută, reabsorbția excesivă de apă în tubi). Efectele renale ale dextranului 70 sînt scăzute și pot fi atribuite contingentului de molecule mici pe care îl conțin. Efectele renale ale derivaților de gelatină variază după valoarea volemiei subiecților cercetați.

La normovolemici, fără tare renale se descrie o creștere netă a *clearance*-urilor P.A.H. și glomerular, o creștere foarte rapidă a diurezei cu o natriurie importantă, fără modificare a kaliuriei. Cifrele revin la valoarea normală după o oră de la oprirea perfuziei.

În cazul Haemaccel-ului, la normovolemici (Schwartzkopff — 1969), la o oră după administrarea intravenoasă s-a găsit în sectorul intravascular 50% din doză, după 5 ore 25%, după care se pare că apare un echilibru între sectoarele extra- și intravascular (la hipovolemici, substanța este reținută ceva mai mult în sectorul intravascular). În urină, excreția este maximă la 2 ore, cînd se elimină 50% și se ajunge la 80% după 48 de ore; 10% poate fi regăsită în scaun și 1% în aerul expirat.

În observațiile făcute asupra bolnavilor în șoc hemoragic cu anurie, s-a stabilit că refacerea volemiei cu macromolecule duce la reluarea diurezei, cu volumul cel mai mare pentru Haemaccel — și cel mai redus pentru dextran 40 (după perfuzarea acestui produs și filtrarea glomerulară este cea mai redusă).

Din punct de vedere al neinteresării funcției renale sau al restabilirii acestei funcții, un înlocuitor de plasmă ideal ar trebui să nu altereze circulația intrarenală, filtrarea glomerulară, tranzitul tubular sau diureza,

să aducă electroliți într-o cantitate izoionică cu plasma și să poată fi administrat într-o cantitate suficientă refacerii volemiei.

Tulburările funcționale și anatomice pasagere pe care le induc actualii înlocuitori de plasmă sînt reversibile și de multe ori expresia unui dezechilibru hidroionic preexistent. O reechilibrare hidroionică premergătoare sau concomitentă administrării lor anulează practic inconvenientele de ordin funcțional renal (unii consideră că depășirea limitei de 1 065 a densității urinare impune rehidratarea sau schimbarea substanței folosite drept înlocuitor de plasmă).

EFECTE TERAPEUTICE

CRITERII DE APRECIERE A EFECTELOR

Valoarea terapeutică a unor droguri, conform unor principii farmacologice de bază, nu poate fi caracterizată printr-un singur parametru. Trebuie să se ia în considerație spectrul global al efectelor și acțiunile adverse, dozele care influențează un anumit parametru în aceeași măsură, marja terapeutică de siguranță etc.

Cu ani în urmă, autori ca Hartman (1953) și Moore (1959) au apreciat gelatinele ca cele mai pline de perspective substanțe din categoria substituenților de plasmă dar decizia pe plan național, s-a îndreptat către dextrani, ca urmare a efectului lor mai puternic, apreciat prin efectul asupra volumului intravascular. Ulterior s-a văzut că acest parametru nu este suficient pentru a aprecia cele două substanțe, chiar când sînt folosite pentru refacerea volemiei în șoc. Trebuie să se ia în considerare, printr-o metodologie adecvată, modificările spațiului interstițial, balanța dintre compartimentele intravascular și extravascular, fapte care sînt de extremă importanță în șoc (Dillon — 1966; Moore — 1965, 1966).

A. *Greutatea moleculară medie*. Folosirea greutateii moleculare medii a gelatinelor (în jur de 30 000) și dextranilor (60 000—75 000 pentru Macrodex) pentru comparație directă (raport dextran/gelatină=2,0—2,5:1) induce în eroare deoarece metodele analitice ca și definirea greutateii moleculare medii sînt diferite (Ebert — 1966; Lundsgaard-Hansen — 1967; 1969; Nitschmann — 1967).

Greutatea moleculară a soluției Ringer lactat poate atinge valoarea de 90 (pentru lactat). Administrarea unei cantități maxime din asemenea soluție într-un șoc traumatic sau hemoragic poate fi extrem de efi-

cientă în primele ore de îngrijire. După cum se vede greutatea moleculară *per se* nu este suficientă pentru aprecierea efectelor terapeutice.

B. *Efectul inițial asupra volumului intravascular* este în funcție de activitatea oncotică, greutatea moleculară medie și concentrația soluției coloidale folosite, parametrii care sînt în strînsă interdependență.

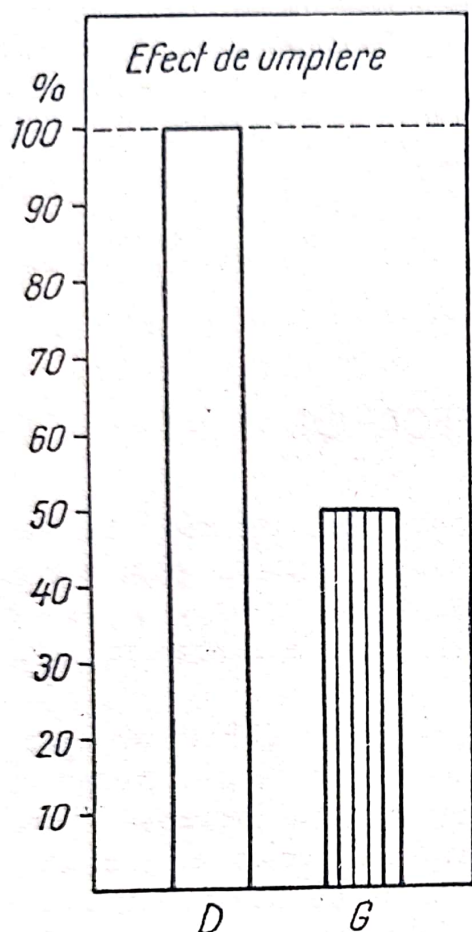


Fig. 1 — Efectul de volum al dextranului (D) și gelatinei (G), după o sîngerare de 10% din volumul sanguin și o reînlocuire 1 : 1.

Macrodex-ul posedă anumite avantaje, în această privință, față de gelatine: la o activitate oncotică aproximativ egală dextranul este favorizat de concentrația și greutatea sa moleculară printr-un factor în jur de 1,5 (Nitschman — 1967). Efectul imediat asupra volumului intravascular al dextranului clinic (Macrodex) este mai mare față de gelatine, la volume egale perfuzate.

Într-o sîngerare de circa 10% refacerea volumului sanguin este completă în cazul administrării de Macrodex și numai pe jumătate după folosirea gelatinei la cantități egale perfuzate (Ahnefeld — 1965) (fig. 1). În pierderi de pînă la 50% dextranii sînt superiori gelatinelor și plasmei cu valori de 5—10% din volumul sanguin (Raisz — 1952; Gropper — 1965; Rieger — 1966). La individul culcat, debitul cardiac scade semnificativ numai cînd volumul sanguin diminuează cu 30%. Cournand a arătat că în timpul revenirii din șoc, presiunea atrială dreaptă, presiunea arterială sistemică și debitul cardiac se normalizează înainte de refacerea volumului sanguin. Toate aceste constatări arată că *diferența de efect asupra volumului inițial, de 5—10% din volumul sanguin, nu constituie o diferență de valoare terapeutică între dextran și gelatină.*

Teoretic o asemenea deficiență apare numai în cazul folosirii unor volume mici de refacere-perfuzie insuficientă.

În cazul soluțiilor electrolitice efectul asupra volumului intravascular este net inferior față de coloizi, la aceeași cantitate perfuzată. Cînd această cantitate atinge valoarea de pînă la 2—4 ori volumul sanguin efectul terapeutic este asemănător dextranilor sau gelatinelor (Coleman — 1966; Dillon — 1966). Conținutul în sodiu este un factor decisiv chiar și în cazul soluțiilor coloidale, explicația fiind dată de rolul spațiului interstițial în refacerea de lungă durată a volumului sanguin.



C. *Durata efectului asupra volumului intravascular.* Pentru primele ore dextranul este superior gelatinei în privința efectului asupra volumului intravascular, dar studii numeroase (Moore, Moyer și Shires) au demonstrat că efectul terapeutic al refacerii de volum în șoc nu este o funcție simplă de volum sanguin ci trebuie luat în considerare întreg spațiul extracelular.

La câteva ore de la perfuzarea unei soluții — fie coloidală, fie cristaloïdă — volumul sanguin refăcut reprezintă de fapt suma algebrică dintre sângele rămas în vase după hemoragie inițială, refacerea autogenă de volum și eliminarea din spațiul intravascular a soluției perfuzate. Capilarele din ficat sînt permeabile la albumină, fapt care face ca dextranul clinic și gelatinele perfuzate intravenos (greutate moleculară medie mai mică decît a albuminei) să dispară gradat din vase, trecînd în întreg spațiul extracelular. În același timp apare refacerea endogenă a volumului sanguin prin trecerea de albumină, sare și apă din spațiul interstițial în vase, fenomen accentuat în primele 6 ore. Un individ sănătos, într-o stare de hidratare normală poate compensa o pierdere sanguină de circa 20% din volumul său sanguin, în primele 24 de ore fără să fie nevoie de vreun aport exogen de fluide (Moore — 1965, 1966).

Deshidratarea și pierderea de Na^+ preexistente [Gilman (1934) și Elkinton (1946) citați de Lundsgaard-Hansen — 1969] și îndeosebi combinația lor cresc sensibilitatea față de hemoragia acută. Are loc o scădere a volumului plasmatic dependent de apa și sodiul sectorului extracelular. Administrarea orală sau parenterală de soluții cristaloïde accentuează refacerea autogenă a volumului vascular.

Aproximativ 1/3 din volumul soluțiilor cristaloïde administrate apare sub formă de volum plasmatic refăcut, în timp ce restul rămîne în spațiul interstițial.

Dispersarea apei și a electroliților în afara vaselor nu interferează cu intrarea albuminei în curentul sanguin. Explicația acestui fapt este dată de existența unor mecanisme de transport demonstrate de către Pappenheimer și Renkin (1951). Apa și electroliții traversează peretele capilar prin întreaga sa suprafață grație difuziunii moleculare. Macromoleculele cu greutate moleculară mai mare de 10 000 traversează peretele capilar numai prin anumiți „pori”.

Gelatina și mai mult dextranul inhibă refacerea autogenă a proteinelor circulante, albumine și globuline (Rieger — 1966), consecință a competiției dintre albumină și macromoleculele coloizilor perfuzați pentru „porii” de transfer din peretele capilar. Mai intervine și efectul deprimant al dextranilor asupra sintezei hepatice de albumină. După Rothschild (1967) acest efect apare cel puțin pentru fracțiile de dextran cu greutate moleculară mare.



Șocul produce o deshidratare interstițială, pierderea de fluid la acest nivel atingând pînă la 20—30% din volumul său normal — 2—3 1/2 l pentru un adult normal conformat. Cauzele par să fie mai multe:

— trecerea apei și sodiului în celule ca urmare a inhibiției „pompei de sodiu” din peretele celular, secundară hipoxiei periferice (Shires — 1964);

— țesutul conjunctiv lezat absoarbe cantități considerabile de sodiu și apă (Mayer — 1967).

Deficitul interstițial de apă și sodiu influențează prognosticul șocului experimental. În situații limită soluțiile saline administrate împreună cu sângele produc o scădere notabilă a mortalității. Soluțiile cristaloide administrate în cantități suficiente au același efect asupra ratei de supraviețuire, ca și transfuzia în șocul hemoragic experimental. Același lucru s-a constatat și în cazul bolnavilor cu arsuri întinse perfuzați numai cu cantități mari de soluții Ringer lactat. În aceste situații mărimea și durata efectului asupra volumului intravascular sînt de mică importanță față de efectele asupra întregului spațiu extracelular.

Din cele prezentate pînă acum se desprind unele concluzii practice privind folosirea dextranilor și gelatinelor:

— indiferent ce preparat se folosește pentru tratamentul de urgență, acesta trebuie să fie urmat de administrarea unei soluții cristaloide, de preferat Ringer lactat;

— creșterea în exces a volemiei după perfuzarea de dextran nu este beneficiară deoarece accentuează deshidratarea interstițială; acest fapt nu se întîmplă cu preparatele de gelatină, care interferează mai puțin cu refacerea proteinelor circulante.

După cum se vede *valoarea terapeutică relativă a coloizilor artificiali cu durată de viață intravasculară diferită* (Lundsgaard-Hansen — 1969) nu poate fi apreciată numai pe baza determinării de volum sanguin.

D. Eliminarea renală. Preparatele de gelatină sînt eliminate renal — prin filtrare glomerulară — mai rapid comparativ cu Macrodex-ul, principalul factor de condiționare fiind greutatea moleculară (Arturson — 1964; Gropper — 1952). La nivelul tubilor renali vîscozitatea este cea care determină în principal trecerea coloizilor. Teoretic dextranii fiind mai vîscoși ar fi dezavantajați față de gelatină în ce privește trecerea tubulară.

La indivizii sănătoși, cu aport oral necontrolat, perfuzarea a 1 000 ml de Haemaccel, Macrodex și Rheomacrodex a avut drept rezultat o diferență netă între cele două categorii de coloizi: gelatina produce o creștere a diurezei cu urini de greutate specifică normală, în timp ce dex-

tranii induc oligurie cu creșterea densității specifice (Eichler și Stephan — 1967).

La indivizii normal hidratați dar la care s-a practicat o sîngerare de 400 ml și li s-au administrat cîte 500 ml de diferiți coloizi (Gruber — 1965) s-au constatat următoarele:

- diureza după Physiogel este la fel ca după plasma umană uscată, dar mai mare ca după Macrodex;

- diureza după Macrodex nu diferă față de cea după Haemaccel.

În studii pe cîini neșocați, la care s-au administrat în perfuzie dextrans (Murphy — 1965) s-a constatat clinic apariția unei oligurii semnificative cînd se ajunge la schimbarea (*exchange*) a circa 50% din volumul sanguin; simultan însă fluxul sanguin renal crește.

La cîinii normal hidratați, sîngerăți după modelul Wiggers de șoc hemoragic, s-a practicat reînlocuirea sîngelui pierdut la volume egale cu Haemaccel, Macrodex și Rheomacrodex (Hallwachs și Lutz — 1967). Modificările de diureză în perioada postșoc sînt semnificative (comparativ cu valorile preșoc):

- în grupul perfuzat cu Macrodex diureza scade cu 70%, filtrarea glomerulară cu 130%, iar raportul normal de osmolaritate U/P este atins după 3 ore de la terminarea perfuziei; fluxul plasmatic renal s-a determinat numai intermitent ca urmare a micilor cantități de urină produse;

- în grupul perfuzat cu Rheomacrodex scăderea diurezei atinge 45%, iar cea a filtratului glomerular 65%; la 3 ore după terminarea perfuziei raportul de osmolaritate U/P nu a atins normalul;

- la cîinii perfuzați cu Haemaccel s-a constatat o creștere a diurezei cu 50%, în timp ce filtratul glomerular a scăzut cu 70%, iar fluxul plasmatic renal a diminuat cu 190%; după 3 ore de la terminarea perfuziei raportul de osmolaritate U/P s-a normalizat.

La un individ traumatizat, modificarea funcției renale este de primă importanță în asigurarea supraviețuirii imediate. Din acest punct de vedere — efectele asupra funcției renale — *preparatele de gelatină sînt cei mai siguri substituenți coloidal de plasmă*, în prezent (Lundsgaard-Hansen — 1969).

E. *Resîngerarea*. Unul din modelele experimentale pe animal folosite în aprecierea valorii terapeutice a coloizilor înlocuitori de plasmă este tehnica sîngerării în doi timpi. În primul timp se produce o sîngerare (cantitate fixă/kilocorp sau pînă la TA standard) și volumul sanguin pierdut este înlocuit cu un volum egal de coloid. Urmează a doua sîngerare, la un interval de timp ales, pînă se atinge aceeași tensiune arterială standard sau pînă la moarte. Se stabilește corelația între cantită-

tile de sânge pierdute ($SL_2/SL_1 \times 100$) și se obține „indicele de sîngerare”. Acest indice reflectă raportul între eliminarea coloidului din sectorul intravascular și refacerea endogenă a volumului intravascular.

Rezultatele obținute sînt interesante dar nesemnificative în ce privește comparația gelatine-dextrani:

- reînlocuirea cu soluții coloidale este net superioară față de soluțiile cristaloide (la volume egale);

- în cazul gelatinelor concentrația soluției este importantă pentru eficiența terapiei [o soluție de 2% nu are efecte mai bune ca o soluție salină, în timp ce soluția 6% este mai bună comparativ cu sângele sau plasma (Levinson — 1967)];

- indicii de sîngerare găsiți au diferit după autori (Parkins — 1952, 1953; Raisz și Pulaski — 1952);

- efectele gelatinei au fost superioare, egale sau inferioare comparativ cu dextranii.

F. *Rata de supraviețuire în șocul experimental.* Cifra animalelor care supraviețuiesc la 24 de ore după șocul experimental constituie un parametru grosolan, mai degrabă calitativ. De regulă, în cazul animalelor netratate rata de supraviețuire este de 10—20%, în timp ce la animalele tratate adecvat — reînlocuirea volumului sanguin pierdut, de obicei cu sânge autolog integral — supraviețuirea poate atinge 90%.

În condiții experimentale (Parkins — 1952, 1953), ca și în utilizarea clinică mare [războiul din Coreea (Groppe, Raisz și Pulaski — 1952)] nu s-a putut stabili vreo diferență de rată de supraviețuire în urma utilizării dextranilor și gelatinelor, în ciuda efectului de volum intravascular mai mare și mai de durată al dextranilor.

G. *Ameliorarea modificărilor metabolice din șoc.* Urmărirea diverselor modificări metabolice — acidoza metabolică, excesul de lactat etc. — în cazul folosirii de sânge integral, dextrani și gelatine, în diverse modele experimentale de șoc la animal nu a arătat vreo diferență între cele 3 categorii de substanțe.

*

După cum se vede este destul de greu dacă nu imposibil de a ajunge la o concluzie netă în ceea ce privește existența vreunei diferențe de valoare terapeutică între gelatine și MacroDEX. Oricum se pot face unele afirmații care definesc anumite aspecte ale realității:

- în cazul folosirii gelatinelor riscul supraperfuzării ca și a lezării renale este mai mic, comparativ cu dextranii;

- gelatinele interferează mai puțin cu schimburile de proteine, apă și electroliți dintre sectorul intravascular și spațiul extravascular, fapt extrem de important în cazul șocului sau al stărilor de deshidratare.

EFECTUL TERAPEUTIC AL INLOCUITORILOR COLOIDALI DE PLASMĂ ÎN ȘOCUL HEMORAGIC EXPERIMENTAL

Valoarea substituenților coloidali în tratamentul șocului nu a fost pusă vreodată la îndoială dar problema care constituie un semn de întrebare este: care dintre cele două categorii de coloizi larg folosite în

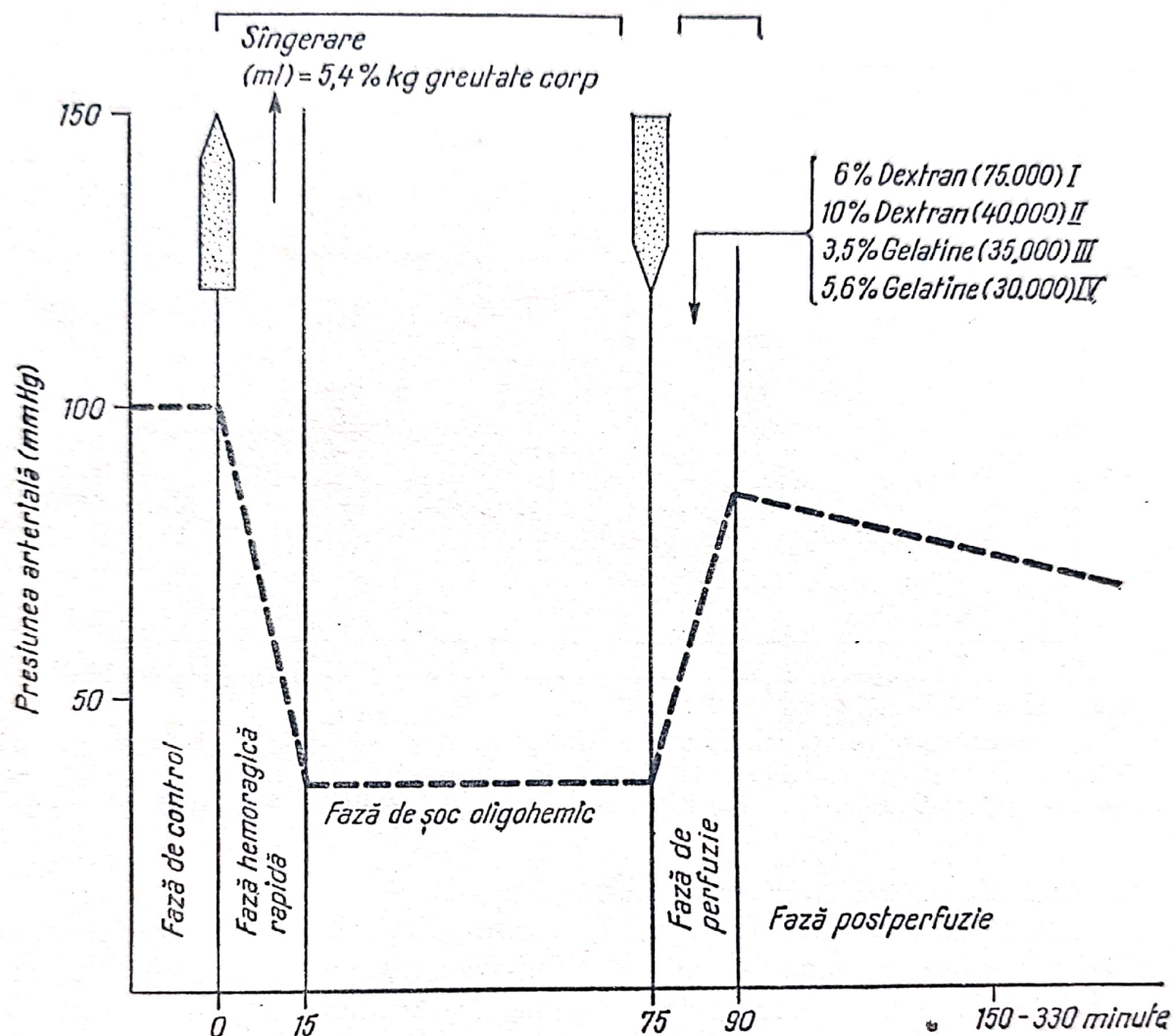


Fig. 2 — Ilustrarea schematică a fazelor evolutive a șocului hemoragic și a reechilibrării.

prezent, sînt mai eficient terapeutic, dextranii sau gelatinele? Acest semn de întrebare reprezintă de altminteri și principala rațiune a unor serii de studii experimentale privind calitățile terapeutice ale preparatelor de dextran și gelatine în șocul hemoragic experimental. Studiile lui H. Lutz (1969) se înscriu între aceste coordonate și constituie în același timp un model de abordare și rezolvare științifică a problemei. Ca atare le vom prezenta pe scurt pentru o mai bună și corectă înțelegere a problemei. Autorul mai sus menționat a realizat un model de șoc hemoragic la cîine (fig. 2) caracterizat prin următorii parametrii: sîngerarea la nivelul arte-



rei femurale s-a produs în 15 minute pînă cînd tensiunea arterială a scăzut sub 40 mm Hg iar pierderea de sînge a atins 5,4% din greutatea corporeală; după o perioadă de 60 de minute de șoc hipovolemic, la aceeași tensiune arterială mică inițial produsă, se perfuzează — în 15 minute — același volum din următoarele soluții: 6% dextran 75; 10% dextran 40; 3,5% gelatină 35; 5,6% gelatină 30.

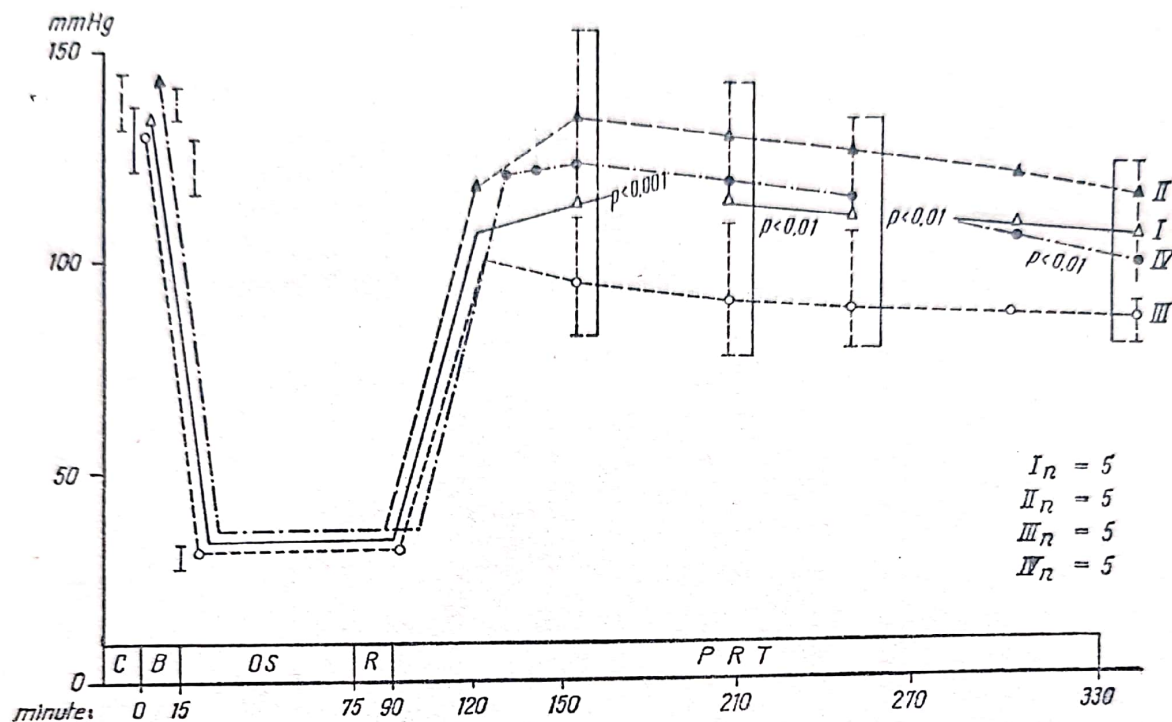


Fig. 3 — Comportarea tensiunii arteriale medii (în mmHg) înainte și după perfuzia cu dextransi (I și II) și gelatine (III și IV) (experiment pe 4 cîini). B = singerare; OS = șoc hipovolemic; R = reechilibrare; PRT = evoluția tensiunii arteriale.

Rezultatele obținute sînt semnificative:

— tensiunea arterială (fig. 3, 4) scade în perioada de singerare și rămîne constantă pe toată durata șocului hemoragic; după ce s-a produs reînlocuirea cu una din soluțiile coloidale, presiunea arterială a crescut dar nu a mai atins nivelul dinaintea singerării, atît imediat după reînlocuire cît și ulterior, la diferite perioade; creșterea cea mai mare s-a notat după dextran 40 10% (99% din valoarea inițială) și a diferit semnificativ față de grupul perfuzat cu gelatină 3,5% (89%); odată atins un anumit nivel de creștere, imediat după terminarea reînlocuirii, tensiunea arterială începe să scadă continuu și lent; scăderea cea mai mare s-a observat după gelatină 5,6% și cea mai mică după dextran 75 6%, pe parcursul celor 4 ore de urmărire; tensiunea arterială s-a menținut în cazul dextransilor în jur de 85% din valoarea inițială, în timp ce la gelatine a fost cu puțin sub 80%; în tot acest interval de timp diferența dintre grupul dextran 10% și cel cu gelatină 3,5% a fost puternic semnificativă;

— volumul sanguin circulant (tabelul III) a fost, după reînlocuire, mai mare decât înainte de sîngerare, la toate grupele de animale, creșterea fiind mai accentuată în cazul dextranilor: după dextran 40 10% atinge 120% din volumul inițial față de 102% în cazul soluției gelatină 3,5%; după 4 ore volumul sanguin a scăzut la toate grupele de animale:

Tabelul III
Modificările volumului sanguin (ml) la diferite grupe și intervale variate

	Substituent	Înainte de test	Sfîrșit de perfuzie	4 ore după perfuzie
I	6 % dextran (Mw 75 000)	$1\,230 \pm 132,5$	$1\,394 \pm 130,6$	$1\,260 \pm 117,4$
II	10 % dextran (Mw 40 000)	$1\,190 \pm 133,4$	$1\,436 \pm 121,5$	$1\,160 \pm 142,9$
III	3,5 % gelatină (Mw 35 000)	$1\,340 \pm 143,4$	$1\,370 \pm 139,0$	$1\,100 \pm 102,7$
IV	5,6 % gelatină (Mw 30 000)	$1\,370 \pm 136,8$	$1\,420 \pm 111,0$	$1\,060 \pm 147,4$

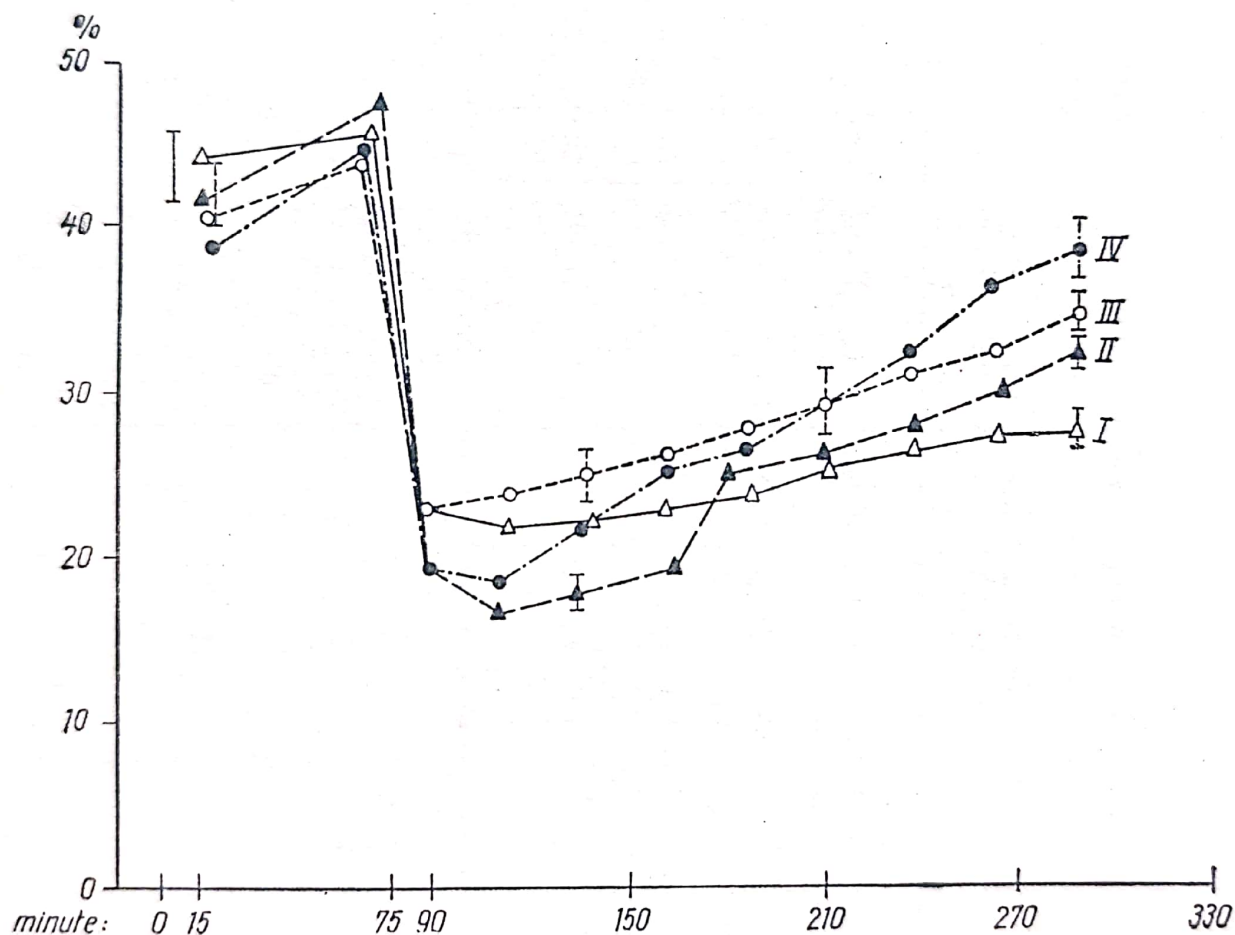


Fig. 4 — Modificările hematocritului la 4 cini înainte și după perfuzia de:

- 6 % Dextran 75 (I);
- 10 % Dextran 40 (II);
- 3,5 % gelatină 35 (III);
- 5,6 % gelatină 30 (IV).

la cele perfuzate cu dextran 75 6% s-a menținut la valori mai mari decât cele dinaintea sîngerării, în timp ce în cazul celorlalți coloizi s-au observat niveluri inferioare valorii dinaintea sîngerării;

— hematocritul (fig. 4, tabelul IV) a înregistrat o creștere la sfârșitul perioadei oligemice pentru ca după perfuzia de coloizi să scadă atinând valori de 17,6—20,6‰; în cursul următoarelor 30 de minute hematocritul scade în continuare în cazul tuturor coloizilor: cel mai mult după dextran 40 10‰ și mai puțin după gelatine, în special după gelatină 3,5‰; ulterior hematocritul începe să crească lent și continuu; cea mai mică creștere s-a observat după dextran 75 6‰; după 4 ore de la terminarea perfuziei de coloizi hematocritul este net mai mare în grupa animalelor tratate cu gelatină; în perioada dintre minutele 180 și 300 diferența dintre cele două grupe de animale — cu dextransi și cu gelatine — a fost înalt semnificativă;

Tabelul V

Modificarea excreției urinare (ml/oră) a diferitelor grupe, la intervale variate

		Începutul testului	După o oră	După 2 ore	După 3 ore	După 4 ore
I	6 % dextran (Mw 75 000)	58,8±1,6	28,2±4,0	79,0±17,6	62,4±7,9	61,0±4,9
II	10 % dextran (Mw 40 000)	61,8±9,0	18,2±4,6	27,6±4,5	24,8±4,4	36,6±3,4
III	3,5 % gelatină (Mw 35 000)	57,0±5,3	68,6±10,2	76,0±8,2	64,0±8,9	57,0±5,8
IV	5,6 % gelatină (Mw 30 000)	56,8±6,7	42,2±4,1	58,0±7,0	68,0±6,9	62,2±7,2

III com-
parat cu I,
II și IV
p<0,001

II compa-
rat cu I,
III și IV
p<0,001

II compa-
rat cu I,
III și IV
p<0,001

II compa-
rat cu I,
III și IV
p<0,001

— diureza (tabelul V) scade la 0 (anurie) în timpul fazei oligemice pentru ca după reînlocuirea cu soluții coloidale să se reia; diureza crește chiar în prima oră în cazul preparatelor de gelatină, valorile cele mai mari observându-se după gelatină 3,5‰; după dextran 75 6‰ diureza se normalizează la aproximativ două ore după reînlocuire, în timp ce după dextran 40 10‰ diureza nu a atins decât 60‰ din valorile de control, rămânând ca atare în toată perioada de control și diferind semnificativ față de celelalte loturi de animale;

— testele de coagulare efectuate (trombelastograma) (tabelul VI) au indicat o stare de hipercoagulabilitate în timpul perioadei de șoc oligemic; după reînlocuirea cu coloizi au apărut modificări în coagulabilitate: după dextran 10‰ timpul de coagulare (R) și faza de formare a trombului (K) au rămas crescute (270‰ și 274‰ din valorile inițiale), în timp ce după gelatină 3,5‰ valorile găsite au fost de 158‰ și 182‰.

Tabelul VI

Modificările coagulogramei (timp *K* și *R*) (%) la diferite grupe

	% Valoare inițială <i>K</i> — timp	3 ore după perfuzie	% Valoare inițială <i>R</i> — timp	3 ore după perfuzie
I	6 % dextran (Mw. 75 000)	244,0 ± 25,7	6 % dextran (Mw. 75 000)	196,2 ± 18,1
II	10 % dextran (Mw. 40 000)	274,0 ± 18,8	10 % dextran (Mw. 40 000)	270,6 ± 22,8
III	3,5 % gelatină (Mw. 35 000)	182,0 ± 32,1	3,5 % gelatină (Mw. 35 000)	158,0 ± 11,2
IV	5,6 % gelatină (Mw. 30 000)	238,0 ± 23,8	5,6 % gelatină (Mw. 30 000)	216,0 ± 26,8

III comparat cu I, II, IV

II comparat cu I, III, IV

II comparat cu I, III, IV

 $p < 0,001$

I și III comparat cu II și IV

II și IV comparat cu I și III

 $d < 0,001$

Rezultatele obținute demonstrează că tensiunea arterială dinaintea sîngerării nu poate fi atinsă printr-o administrare de substanță coloidală în volum egal cu cel al sîngelui pierdut. Această constatare este pusă pe seama modificărilor cardiovasculare induse de acidoza metabolică din cursul stării de șoc (Bradley — 1964).

Faptul că după reînlocuirea cu dextransi sau gelatine hematocritul scade în timp ce presiunea arterială crește, trebuie interpretat ca o intrare a fluidului interstițial în sectorul intravascular, consecință a proprietăților hiperosmotice a acestor substanțe coloidale. Efectul *volumexpander* al soluțiilor de dextransi este bine cunoscut (Gruber — 1966, 1969; Hässig — 1966, Lutz — 1966). Soluțiile de dextransi rămîn în circulație mai mult timp comparativ cu preparatele de gelatină, diferența între aceste două categorii de coloizi fiind mai netă pentru preparatele de dextran cu greutate moleculară mai mare și pentru perioadele de timp mai tardive.

O asemenea diferență de comportare nu poate fi pusă exclusiv numai pe seama greutății moleculare (exceptînd dextransii de greutate moleculară mare). Dacă se ia în considerație numai „greutatea particulelor osmotice active” diferența între aceste substanțe este mică (Lundsgaard-Hansen — 1966). Oricum, experiențele de șoc hemoragic sever la cîini au arătat că substituenții coloidalii de plasmă, dextransi și gelatine, asigură o stabilitate hemodinamică adecvată pentru o perioadă de cel puțin 3—4 ore. Soluțiile de dextransi, în special dextran 40 10% prezintă un efect de mărire a volumului cu mult mai mare față de soluțiile de gela-

tină. Dar aceasta nu trebuie considerată ca o posibilă superioritate a dextranului. Semnificația exactă a acestei deosebiri este greu de stabilit ca o regulă generală, dar poate avea cel puțin două aspecte:

— avantaj când soluția perfuzată, deși în cantitate mică, poate realiza o mărire considerabilă a volumului intravascular, situație de dorit când nu avem la dispoziție cantități prea mari de înlocuitori coloidali de plasmă;

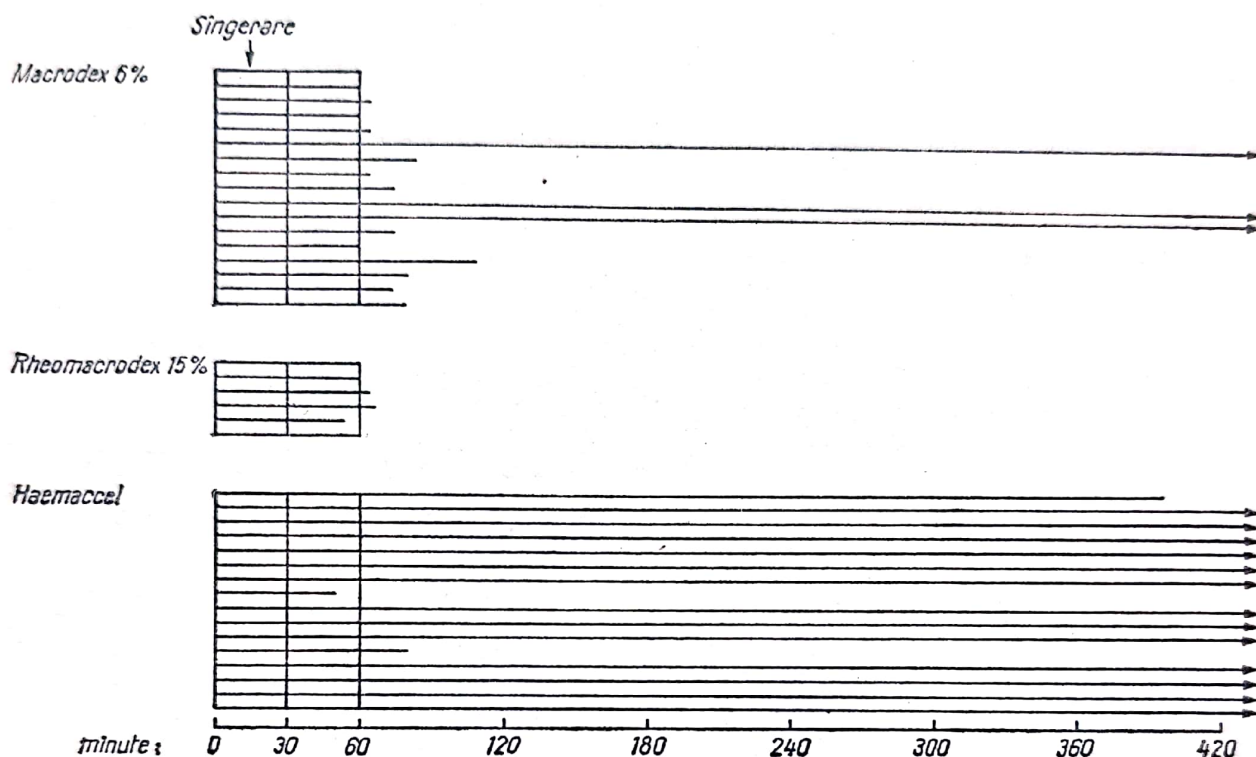


Fig. 5 — Reinlocuirea sîngelui extras prin volume egale (dextrani, gelatină) în timpul șocului scurt (durata supraviețuirii).

— dezavantaj ca urmare a supraîncărcării circulatorii, mai ales când starea cardiocirculatorie era deficitară anterior sîngerării (situație des întîlnită la vîrstnicii care suferă o hemoragie și care au diverse afecțiuni cronice cardiace și bronhopulmonare).

Asupra pericolului de supraîncărcare circulatorie prin folosirea de coloizi în șocul hemoragic au atras atenția Jamzarik și Lasch (1969), care au imaginat două modele de șoc hipovolemic (prin sîngerare) experimentale, la iepure, de scurtă durată și prelungit reversibil. Sîngerarea s-a realizat în 30 de minute atingînd 4,5 ml/kilocorp. Administrarea de coloizi — Physiogel 4%, Haemaccel 3,5%, Gelifundol, Macrodex 6%, Rheomacrodex 10% — s-a realizat în 30 de minute, începînd din minutul 31 în forma de șoc scurt sau din minutul 61 în forma de șoc prelungit. Rezultatele obținute sînt extrem de interesante și semnificative.

În cazul perfuzării de volume egale cu cel al sîngelui pierdut (fig. 5)

în cazul șocului de scurtă durată, rezultatele au fost surprinzător de nefavorabile la animalele tratate cu dextransi, comparativ cu cele care au primit gelatine. La animalele care au murit, autopsia a evidențiat semne de dilatație cardiacă acută ca și cum cauza morții ar fi fost insuficiența cardiacă consecutivă hipervolemiei. În cazul grupului de animale perfu-

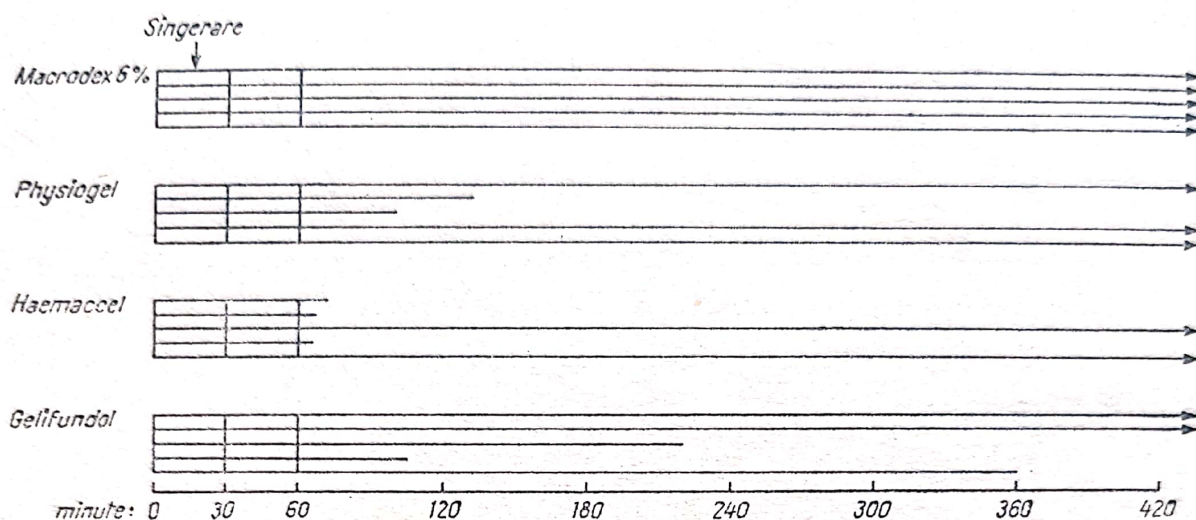


Fig. 6 — Reinlocuirea a $1/3$ din volumul de sînge pierdut (șoc scurt) prin diferiți substituenți.

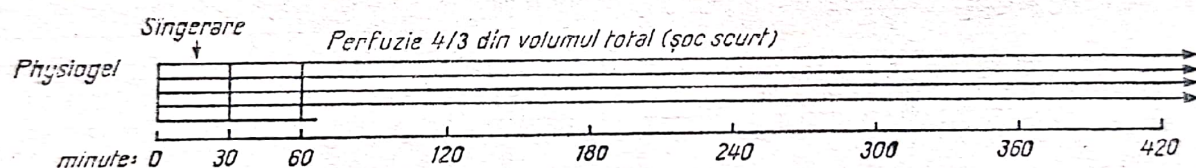


Fig. 7 — Perfuzarea în exces ($4/3$ în raport cu volumul pierdut) de Physiogel (șoc scurt).

zate cu Haemaccel rezultatele au fost favorabile, asemănătoare cu cele după transfuzarea sîngelui autolog. După cum se observă moartea a fost cauzată de către agentul terapeutic — soluția de dextransi perfuzată în cantitate egală cu volumul de sînge pierdut.

În cazul perfuzării a unui volum de numai $1/3$ din volumul de sînge pierdut (fig. 6) soluția de Macrodex are un efect optim, în timp ce soluțiile de gelatină sînt puțin eficiente. O perfuzie de $4/3$ volume de Physiogel (fig. 7) este bine tolerată, iar rezultatele sînt promițătoare.

Aceste diferențe cantitative dintre soluțiile de gelatină și dextran au mai fost comunicate și de către Lundsgaard-Hansen (1966) care a utilizat un alt model de șoc.

Rezultatele discutate anterior trebuie să îndemne la precauție cînd dorim să utilizăm o soluție de dextran — la volum egal — la vîrstnicii

cu afecțiuni vasculare preexistente sau cu insuficiență coronariană manifestă sau latentă. De altminteri Borchgrevink (1966) care a administrat câte 500 ml Rheomacrodex zilnic, în infarctul miocardic acut a constatat o creștere a ratei de mortalitate, comparativ cu lotul de bolnavi neperfuzati. Rheomacrodex-ul perfuzat nu a prevenit apariția șocului ci dim-

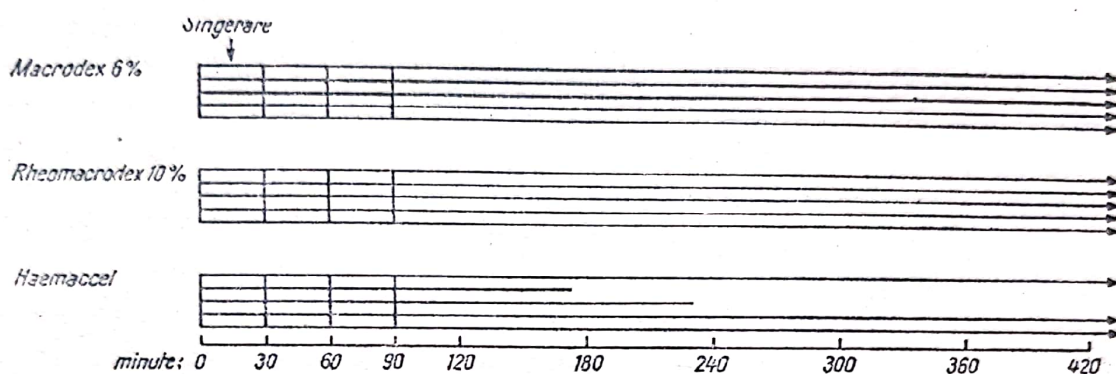


Fig. 8 — Reinlocuirea singelui extras prin volume egale în timpul șocului reversibil prelungit.

potrivă prin creșterea sarcinii ventriculare stîngi poate duce la decompensare cardiacă și aritmii.

Din cele prezentate reiese faptul că refacerea volumului intravascular cu soluțiile de gelatină constituie o terapie mai blîndă, mai moderată, cu un risc minim de supraîncărcare circulatorie.

Aceeași cantitate de Macrodex care a provocat hipervolemie în forma acută de șoc a avut un efect optim în starea de șoc prelungit (fig. 8). Spre deosebire de șocul de scurtă durată, în această formă prelungită de șoc, gelatinele au fost mai puțin eficiente. Nu s-au observat semne de hipervolemie după perfuzia de soluții de dextrans. Explicația acestui fapt pare a fi constituită de o pierdere de plasmă care apare în fazele tardive ale șocului hemoragic, fie ca o parte integrantă a evoluției naturale a șocului, fie ca o consecință a perfuziei intravenoase de fluide [Fine și Seligman — 1963 (cit. de Janzarik și Lasch — 1969)].

După cum se observă succesul terapiei de refacere a volumului intravascular depinde și de perioada evolutivă a șocului în care se administrează soluția perfuzabilă. Administrarea imediată de mari cantități de soluții de dextran într-o hemoragie mare acută prezintă pericolul potențial al supraîncărcării acute cardiocirculatorii. Acest efect nedorit nu este întîlnit însă cînd perfuzia se face în stadiile mai tardive de evoluție a șocului. Iată ce declară Janzarik și Lasch: „cînd faza evolutivă a șocului ca și condiția organelor vitale ale bolnavului nu poate fi apreciată cu certitudine, refacerea volumului intravascular cu soluții de gelatină este considerabil mai sigură, cu condiția să se evite subperfuzarea”.

În limitele afirmate mai sus dar cu unele deosebiri se înscriu și constatările lui Lundsgaard-Hansen și Riedwyl (1969) făcute pe baza unui model de șoc hemoragic experimental standard la câine. În perioada primelor 6 ore de după refacerea volumului prin perfuzarea unei soluții coloidale nu se observă vreo diferență între diferitele soluții coloidale utilizate — sânge, Macrodex, Physiogel, Haemaccel. Evoluția ulterioară este asemănătoare, exceptând însă cazurile în care refacerea volumului a fost făcută numai cu $1/3$ din volumul pierdut și în care rezultatele au fost inferioare. Pentru autorii de mai sus interpretarea este una singură și anume că funcția hemodinamică inițială este asistată satisfăcător prin perfuzarea, ca tratament de urgență, unor cantități moderate de coloizi. Ulterior, rezultatele de lungă durată sînt limitate de insuficiența cantității totale de fluide perfuzate. Pentru autorii mai sus citați concluzia firească este că: „părerea că un om traumatizat poate fi îngrijit în mod adecvat pentru 24 de ore numai prin perfuzarea unei cantități limitate de fluide de reînlocuire, chiar dacă acestea ar conține numai un coloid cu o viață intravasculară mai lungă, constituie o amăgire periculoasă”. În continuare afirmă că deși între dextransi și gelatine există o diferență de mărime și durată a efectului asupra volumului intravascular, aceasta nu este suficientă pentru a postula sau a susține o valoare terapeutică diferită în șocul experimental standardizat.

Creșterea diurezei după administrarea de diverse soluții de gelatină a fost comunicată și de alți autori (Gruber — 1969, Hallwachs — 1967) fapt care a pus sub semnul întrebării eficiența gelatinelor ca înlocuitori de volum. O diureză crescută în timpul șocului poate avea semnificații nefavorabile pentru prognostic: accentuarea deshidratării extracelulare, o retenție intravasculară scăzută a substanței folosite pentru reînlocuirea sîngelui pierdut.

În cazul dextransilor efectul concentrației pare să fie de mare importanță pentru diureză. După perfuzia de dextran 40 10% s-a observat că diureza diminuează (Bloom — 1951; Arturson — 1964). Timpul de tranzit tubular crește foarte mult în timp ce lumenul tubilor proximali apare mărit, fapte interpretate ca rezultatul presiunii intraluminală crescute, consecință a vîscozității intratubulare crescute provocată de dextranul intratubular.

Este bine cunoscut faptul că hipercoagulabilitatea din perioada inițială a șocului este urmată de o stare de hipocoagulabilitate, ca urmare a consumului de factori de coagulare. Perfuzia de coloizi care induc o hemodiluție va duce la o scădere și mai mare a factorilor de coagulare, deși volumul sanguin circulator este refăcut sau chiar în exces. Trebuie menționat faptul că în cazul perfuziei de gelatină 3,5% timpul de coagulare a fost ameliorat net (Benarida — 1963; Enke — 1966).

În cazul soluțiilor de dextrans s-a citat apariția de tulburări de coagulare, dar în studiul lui Lutz rezultatele nu sînt convingătoare în acest sens și nu se deosebesc semnificativ comparativ cu grupele de animale perfuzate cu soluții de gelatină.

FOLOSIREA SOLUȚIILOR COLOIDALE ÎN HEMODILUȚIA EXPERIMENTALĂ

Într-un număr mare de condiții clinice medicul este confruntat cu o scădere acută a masei eritrocitare circulante:

- hemodiluția preoperatorie în scopul de a economisi sîngele bolnavului supus unei intervenții caracterizată prin mari pierderi de sînge intraoperator;

- refacerea volumului sanguin la bolnavii aflați în stare de șoc hemoragic sau traumatic prin soluții care nu conțin hemoglobină (Bauer — 1974; Klövekorn — 1973);

- operații prin *by-pass* cardiopulmonar la bolnavi care din motive religioase nu admit transfuzia de sînge (G. Buckberg — 1975);

- corectarea unei hemoconcentrații excesive (Saumarez și Gregory — 1975), așa cum se întâlnește în stările de policitemie.

Existența unei asemenea realități practice ca și anumite considerații — concepte teoretice noi în domeniul rheologiei sanguine — constituie o puternică motivare a unui număr mare de studii experimentale privind

- hemodiluția preoperatorie în scopul de a economisi sîngele bolnăvului a ceea ce se întîmplă în organism în timpul hemodiluției, atît sub aspect general cît și la nivelul unor anumite organe — cord, plămîni, de exemplu — cît și de a se stabili limitele sigure ale folosirii clinice a hemodiluției. În cele ce urmează vom prezenta, pe scurt, o parte dintre aceste relativ numeroase studii realizate prin folosirea de soluții coloidale. O caracteristică demnă de a fi menționată încă de pe acum este faptul că cele mai folosite soluții în hemodiluție sînt preparatele de dextran.

Studiile prin folosirea de electrozi implantați în ficat, pancreas, intestin subțire, rinichi, mușchi scheletici, în timpul hemodiluției izovolemice au arătat că scăderea hematocritului pînă la 15—20% nu modifică distribuția normală a tensiunii O_2 tisulare (Görnandt — 1972; Messmer — 1973; Meher — 1972). Kessler și Messmer (1975) prin folosirea de dextran 60 au realizat o hemodiluție izovolemică, la cîini și șobolani, în scopul studierii oxigenării tisulare. Rezultatele obținute sînt dintre cele mai interesante și semnificative pentru acest gen de studii:

- mecanismele care asigură o aprovizionare tisulară cu O_2 , în limite normale, în cursul hemodiluției, chiar cînd există modificări locale

ale fluxului arterial (stenoză de exemplu) sînt fie redistribuirea microcirculației, fie scăderea captării (*uptake*) O_2 ; după cum se vede din fig. 9, ficatul, ca urmare a lungimii inegale a capilarelor, are un model de flux capilar neuniform: cînd aprovizionarea cu O_2 a ficatului scade, surplusul de O_2 pe care în condiții normale capilarele scurte îl au și nu este utilizabil, devine accesibil și este folosit; redistribuirea microcircula-

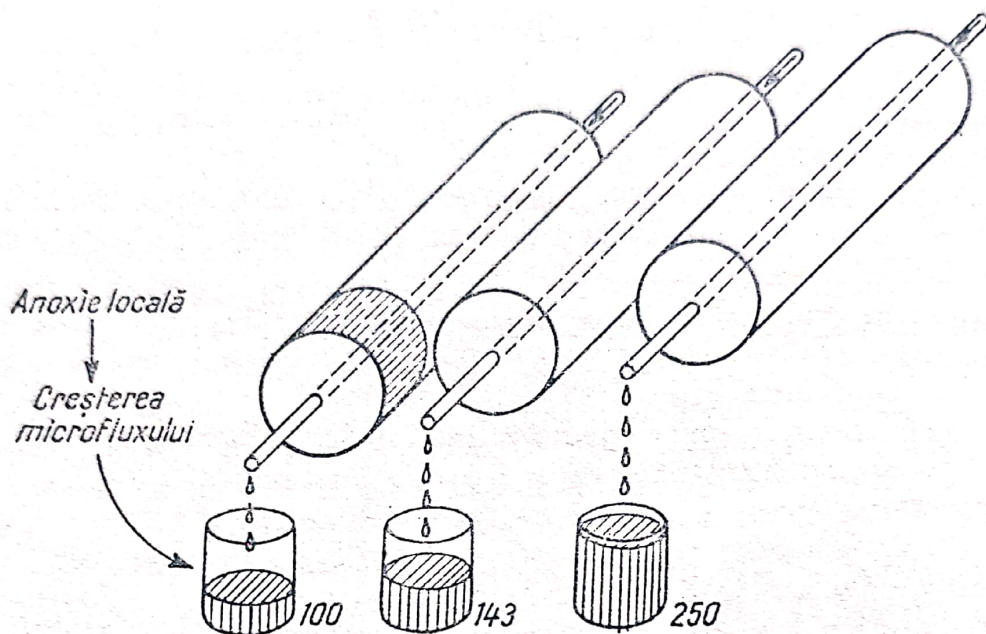


Fig. 9 — Diagrama microfluxului neomogen în anoxia parțială, consecință a capilarelor de lungimi diferite.

ției la nivelul ficatului (fig. 10) constituie un factor important pentru prevenirea anoxiei locale; mecanismele care scad captarea O_2 de către celule prezintă mare importanță în reglarea aprovizionării tisulare cu O_2 ; astfel, la nivelul rinichiului captarea tisulară de O_2 scade în mod semnificativ în cazul reducerii filtrării glomerulare sau în cursul dezvoltării șocului hemoragic (Sinagowitz — 1973, 1974);

— celulele par să posede mecanisme speciale de protecție în scopul prevenirii anoxiei tisulare, dovada în acest sens fiind furnizată de scăderea precoce a cineticii rapide a schimburilor de ioni; în situațiile de hemodiluție extremă (hematocrit 7—10%) apare o anoxie tisulară la capătul capilarelor prin „flux normal sau mare”; deși microcirculația este normală sau chiar crescută, cantitatea redusă de oxigen a sîngelui arterial nu poate asigura o aprovizionare O_2 adecvată la nivelul întregii lungimi a capilarelor; în ficatul de șobolan izolat și perfuzat în timpul anoxiei prin flux normal — perfuzie cu soluții fără O_2 — nivelurile tisulare de ATP rămîn relativ mari (Höper — 1973), iar pH intracelular în jur de 7,1 (Kessler — 1974); în condiții de ischemie totală prin

lipsă de flux (*no-flow anoxia*) apare o depleție rapidă a fosfaților macroergici; când mediul de perfuzie are o mare capacitate de tamponare, scăderea fosfaților macroergici scade semnificativ (fig. 11, 12); în ischemia prin lipsă de flux scăderea tensiunii O_2 tisulare este urmată de o diminuare a pH extracelular și o creștere a fluorescenței NAD(F)H; apare o depolarizare parțială a membranei celulare cu apariția unui

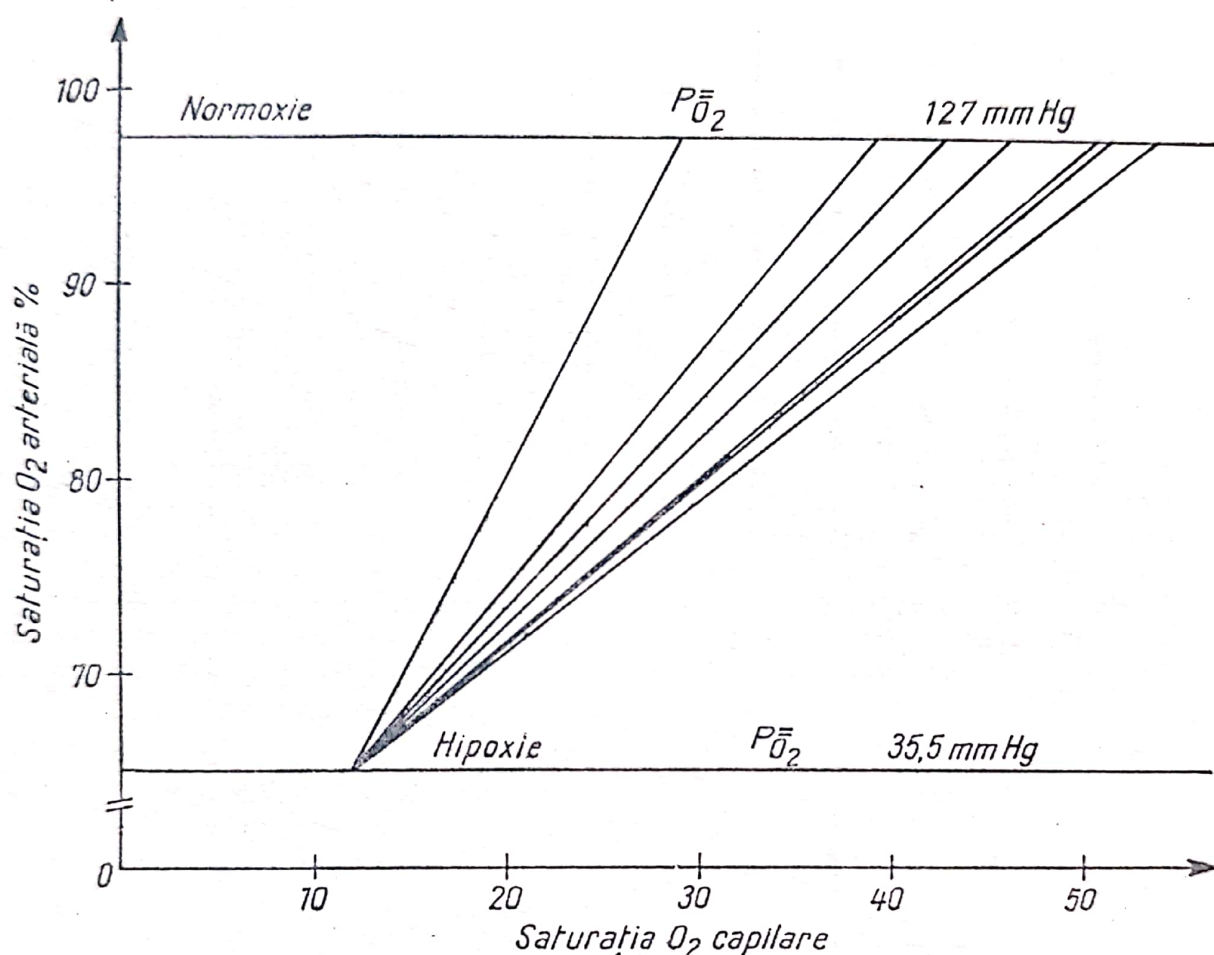


Fig. 10 — Redistribuirea microcirculației, în ficatul de cîine, provocată de scăderea saturației O_2 arterial.

influx de Na^+ și eflux de K^+ (fig. 13); între influxul de Na^+ și depleția de ATP se stabilește o corelație lineară din momentul opririi perfuziei (fig. 14); „... este totuși uimitor faptul că și în aceste condiții — lipsă de flux — nu apare un colaps complet al gradientilor ionici celulari pentru o anumită perioadă de timp... celula trebuie să posede unele mecanisme protectoare” (fig. 15, 16) (Kessler — 1974).

Dahlberg și Lewis (1975), prin studii de flux și transport capilar (*met-Crone* prin folosire de ^{51}Cr -EDTA și ^{125}I -antipyrine, $^{59}FeCl_3$ -siderophilin) în cursul hemodiluției normovolemice cu Macrodex, la cîine, au arătat că în cursul hemodiluției moderate ($Ht=25-30\%$) nu apare nici

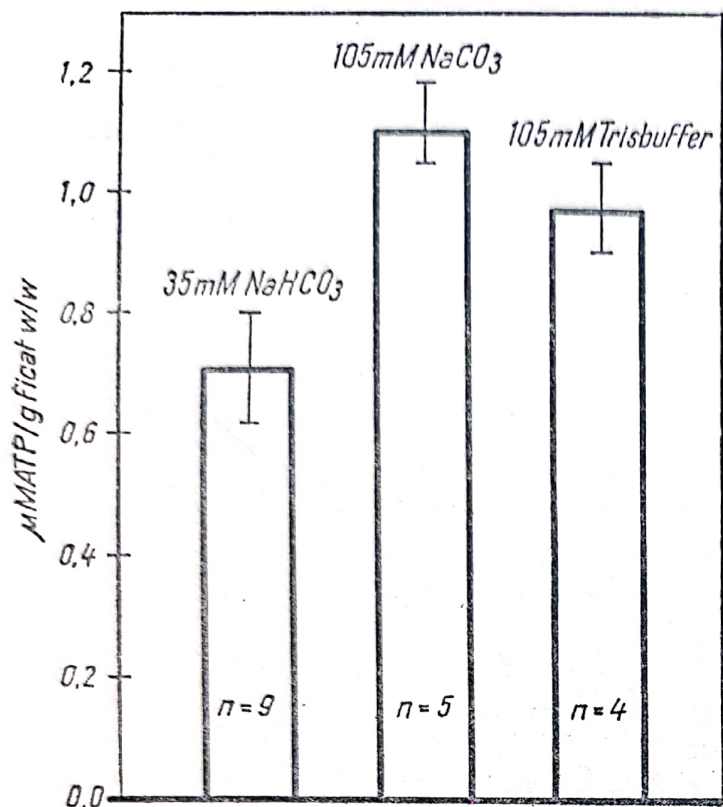


Fig. 11 — Conținutul ATP, al ficatului izolat de șobolan perfuzat cu soluții de diverse capacități de tamponare, la 10 minute după anoxia ischemică.

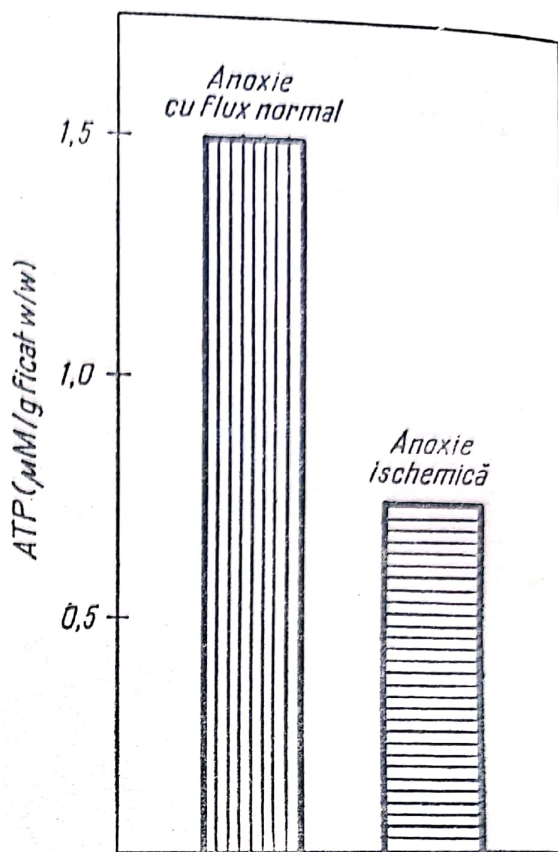


Fig. 12 — Adenozintrifosfatul în ficatul de șobolan (22°C) în perfuzie izolată după o oră de anoxie, cu flux normal și după 10 minute anoxie prin ischemie.

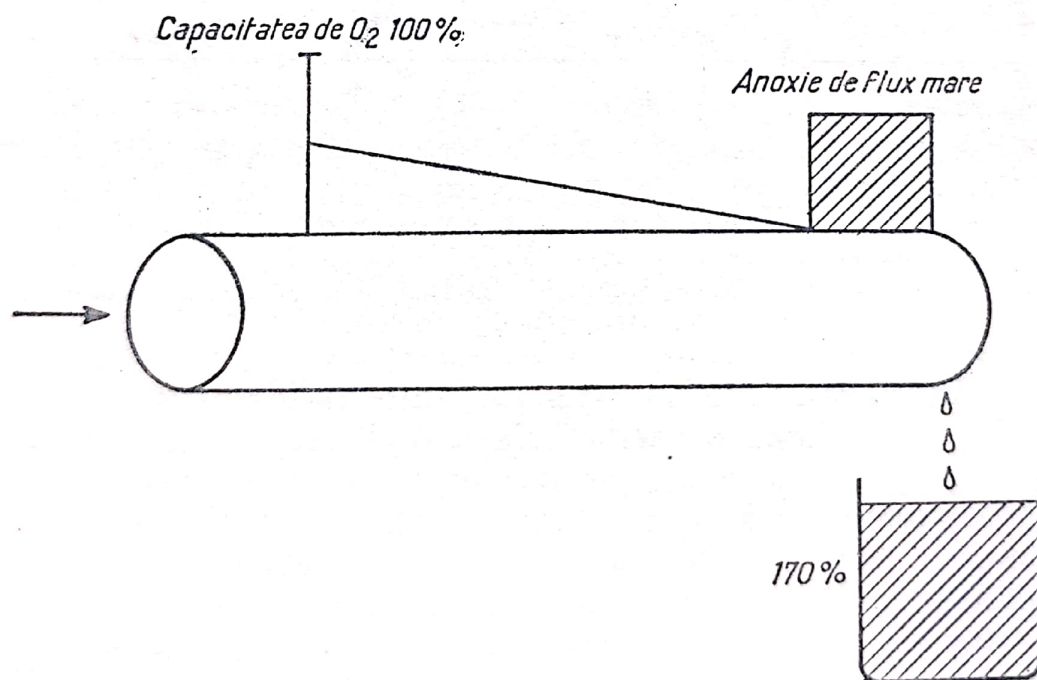


Fig. 13 — Diagrama anoxiei de flux mare provocată de scăderea capacității O₂ arterial.

o modificare semnificativă a transportului sînge $\rightarrow$ țesut și țesut $\rightarrow$ sînge. Cînd hematocritul scade la 10—12% apare o scădere a transportului țesut $\rightarrow$ sînge fără nici o modificare a transportului sînge $\rightarrow$ țesut. Modificarea constatată este interpretată fie ca o modificare a distribuției

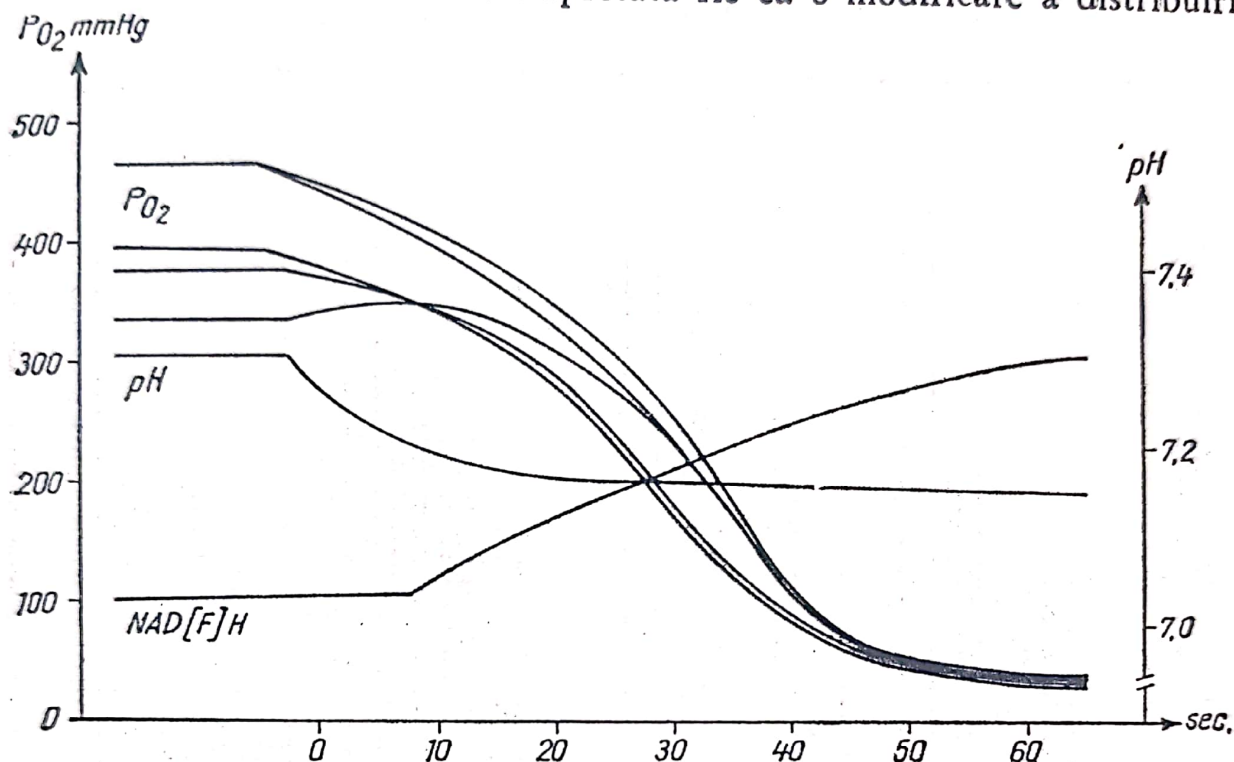


Fig. 14 — Reacția ischemică în ficatul de șobolan perfuzat izolat: fluorescența (NAD [F] H), pH-ul extracelular, PO_2 locală tisulară.

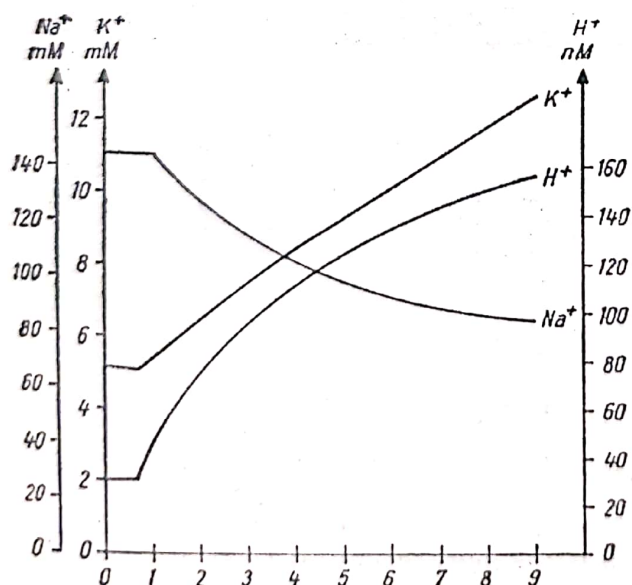


Fig. 15 — Activitățile extracelulare ale H^+ , K^+ , Na^+ în țesutul ficatului de șobolan, perfuzat, izolat în timpul ischemiei acute.

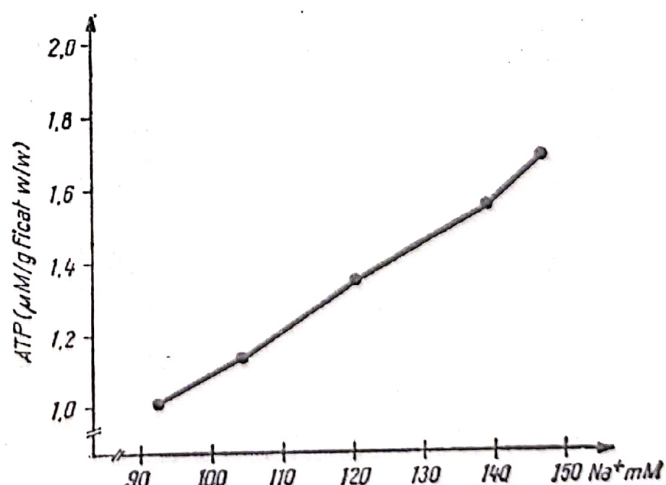


Fig. 16 — Corelația dintre activitatea Na^+ extracelular și conținutul ATP al ficatului de șobolan, perfuzat, izolat, în primele 3 minute după oprirea perfuziei.

fluxului nutrițional la nivelul patului capilar al mușchiului scheletic în condiții de hemodiluție extremă, fie datorită unui edem tisular care ar crește distanța de difuziune în spațiul extravascular.

Privitor la redistribuirea microcirculației trebuie avut în vedere că în organism microcirculația diferă în funcție de organul implicat (Ar-

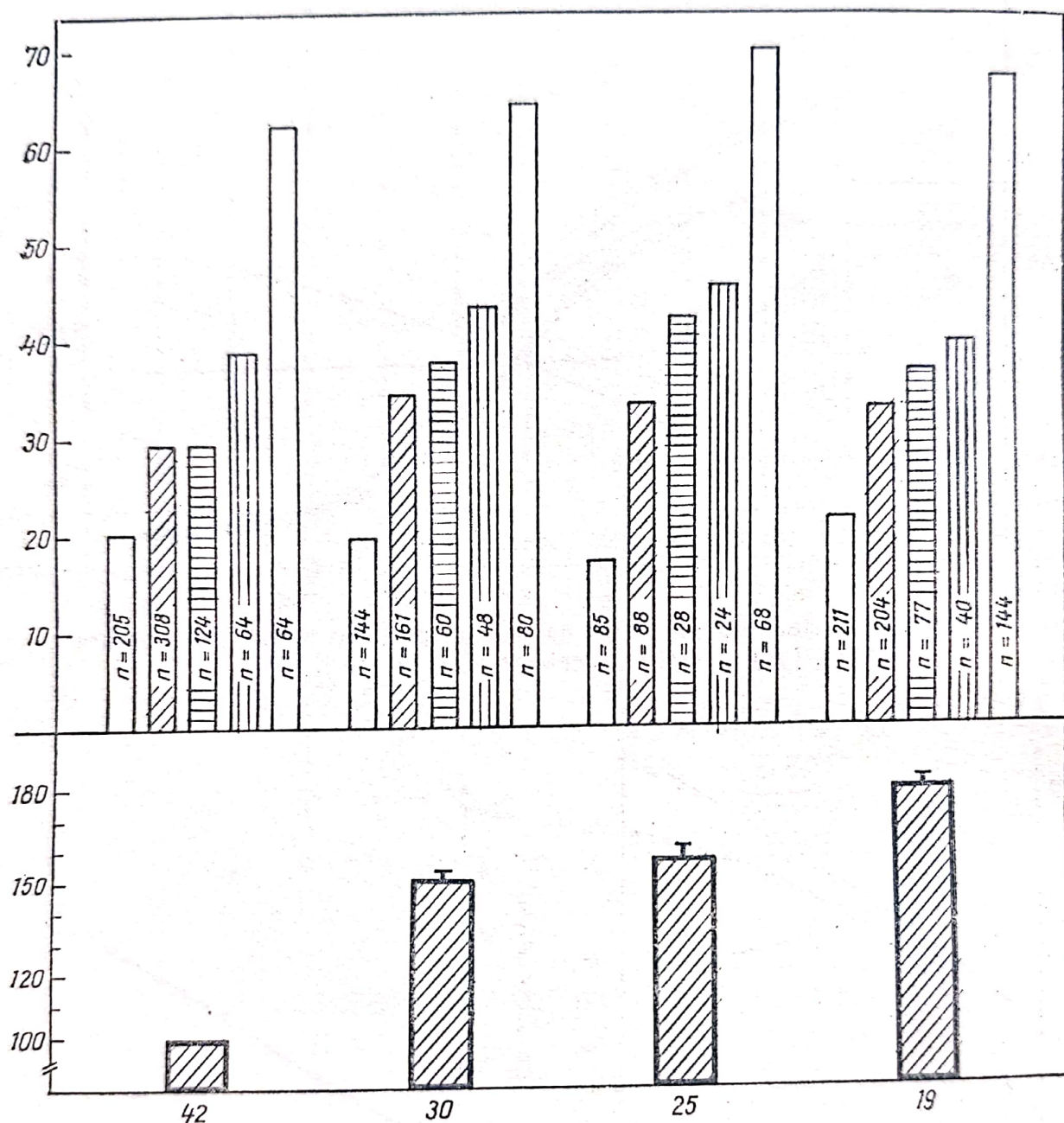


Fig. 17 — Modificări ale oxigenării tisulare în viscerele abdominale și în mușchiul scheletic, în relație cu modificările actuale ale hematocritului arterial.

fors — 1975). De exemplu mușchiul scheletic este principalul consumator de energie, în timp ce rinichiul sau mezenterul au alte funcții, realitate care este oglindită într-o arhitectură microvasculară diferită, adecvată

funcției. În afară de aceasta probabil că au loc mai multe tipuri de redistribuire a microcirculației (Kessler — 1975):

- în unele capilare fluxul crește în timp ce în altele scade;
- redistribuirea apare între capilarele de diferite lungimi, probabil la nivelul unei rețele care cuprinde cel puțin 10—20 capilare.

Continuând seria investigațiilor privind oxigenarea tisulară în hemodiluție, Sunder-Plassman și colab. (1975) au realizat modele experimentale, pe câine, de hemodiluție isovolemică (Ht de 10% și 20%) prin folosirea de dextran 60 și au determinat pO_2 tisular și afinitatea hemoglobinei pentru O_2 . La baza acestor investigații au stat rezultatele unor studii anterioare (Messmer — 1973; Murray — 1969; Sunder-Plassman — 1973) care indicau că în timpul hemodiluției normovolemice apare o creștere a debitului cardiac și a fluxului sanguin nutrițional tisular, creștere corelată cu o reducere a vâscozității sângelui ca și a rezistenței periferice totale.

Scăderea hematocritului la 20% duce la o creștere a debitului cardiac (până la 180% față de control) în timp ce gazele EAB sanguine ca și extracția O_2 ($ADVO_2$) nu se modifică. PO_2 tisulare (mușchi scheletic, ficat, pancreas, intestin subțire, rinichi) rămân în limite normale (fig. 17). Oxigenarea tisulară apreciată prin histogramele pO_2 — considerată actualmente ca cel mai realist parametru al adecvănței perfuziei tisulare — s-a dovedit normală la nivele de 20% ale hematocritului (fig. 18).

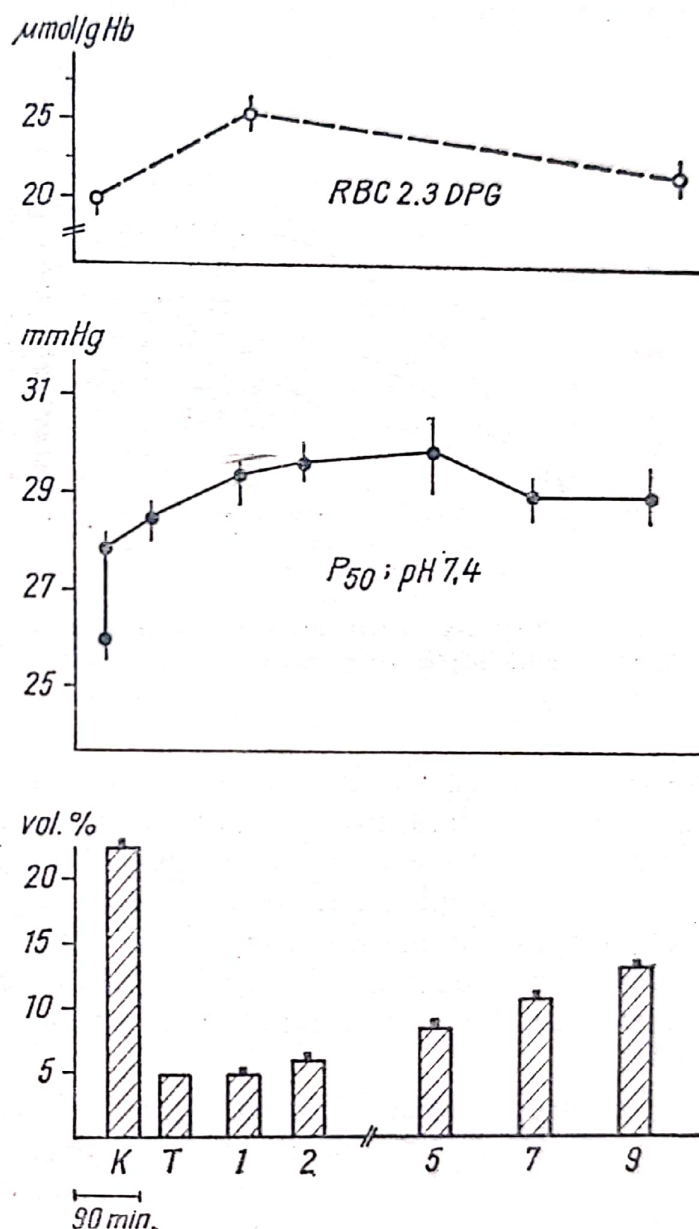


Fig. 18 — Modificări ale capacității O_2 sanguine, P_{50} și 2,3 DPG, în raport cu hemodiluția extremă.



Creșterea debitului cardiac este explicată prin scăderea postsarcinii (*after load*) care duce la mărirea volumului bătaie ca urmare a unei goliri mai complete în cursul fiecărei sistole (Murray — 1969). În hemodiluție, proprietățile de flux ale sîngelui devin mai newtoniene, fluxul de microcirculație crește și devine mai uniform și omogen distribuit. Numărul total de capilare perfuzate simultan crește, iar distanțele de difuziune

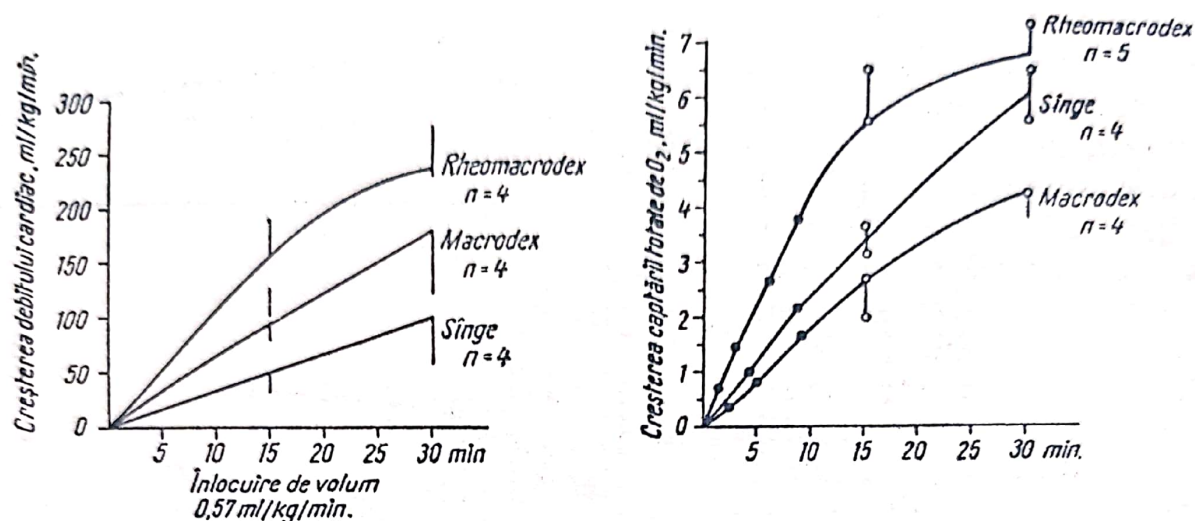


Fig. 19 — Creșterea debitului cardiac și a captării O_2 total peste valorile de control în timpul reinlocuirii volemice cu sînge autolog sau dextrans, în șocul hemoragic standard.

pentru O_2 și cataboliții celulari scad. În acest mod trebuie interpretată deplasarea la dreapta a histogramelor de pO_2 , ca și o îngustare a limitelor de împrăștiere a valorilor pO_2 . De altminteri se observase mai de mult că în șocul hemoragic, fluxul sanguin nutrițional ca și spălarea metaboliților la nivelul mușchiului scheletic cresc semnificativ în cazul perfuziei cu dextran 60, fapt ce nu se întâmplă cînd se retransfuzază sîngele cîinelui supus hemoragiei experimentale (Sunder-Plassman — 1973).

În cursul hemodiluției extreme ($Ht=10\%$, în marile vase după perfuzie de dextran 60, la cîini) apare o creștere a afinității Hb pentru O_2 ca și a 2,3 DPG, în timp ce capacitatea O_2 a sîngelui diminuează (fig. 18). După cum se observă, conversiunea crescută a 1,3—2,3 DPG constituie un alt mecanism de adaptare rapidă față de scăderea capacității O_2 a sîngelui în hemodiluție. Acest mecanism de adaptare nu apare decît la valori ale hematocritului mai mici de 20% . În cazul hemodiluției limitate necesitățile tisulare în O_2 sînt asigurate prin creșterea fluxului sanguin, fără vreo creștere a extracției O_2 . Într-o anemie extremă prelungită — cazul hemodiluției cu $Ht=10\%$ — nivelurile crescute de DPG, care semnifică o deplasare la dreapta a curbei de disociere a HbO_2 ,

cresc în mod considerabil capacitatea sîngelui de a elibera O_2 la o anumită pO_2 arterial și venos. Astfel, calculele teoretice indică o creștere a extracției O_2 cu 22% la pO_2 venoase de 34 mmHg în prima zi post-operatorie.

Neuhof și Wolf (1975) au procedat la o serie de investigații privind captarea O_2 (O_2 uptake) în timpul hemodiluției. Au folosit un model de șoc hemoragic la iepuri, la care refacerea volumului intravascular s-a făcut fie cu propriul sînge, fie cu 6% dextran 70 (Macrodex), fie cu 10% dextran 40 (Rheomacrodex). Hemodiluția izovolemică s-a realizat cu 6% dextran 60 în condiții fie de circulație normală, fie în condiții de reducere artificială a debitului cardiac (cateter balon în atricul drept care modifică întoarcerea venoasă la inimă).

Debitul cardiac crește cel mai rapid și cu mult peste valorile de control în cazul perfuziei cu 10% dextran 40 — soluție puternic hiperoncotică. La fel se întîmplă și în cazul captării O_2 a întregului organism. Toate acestea în situația refacerii volumului intravascular după starea de șoc hemoragic.

În discutarea creșterii debitului cardiac și a captării de O_2 trebuie să se aibă în vedere unele aspecte:

- debitul cardiac poate crește, fie ca urmare a creșterii frecvenței cardiace, fie a creșterii volumului bătaie;

- o creștere a frecvenței cardiace este echivalentă cu o creștere a consumului O_2 miocardic, fapt ce s-ar reflecta printr-o creștere a captării O_2 totale;

- cînd se discută limita extremă de hemodiluție la care performanța cardiovasculară nu este diminuată trebuie precizat pO_2 în aerul inspirator, cu alte cuvinte dacă se respiră aer sau O_2 pur; într-o serie de experimente mai vechi Laver a demonstrat că în cursul hemodiluției normovolemice cu dextran 6%, la niveluri $Ht = < 10\%$, performanța hemodinamică s-a deteriorat cînd O_2 inspirat a scăzut de la 100% la 21%; odată cu reluarea respirației în O_2 100% s-a observat ameliorarea cardiovasculară.

Captarea (uptake) totală de O_2 rămîne nemodificată în hemodiluție pînă la niveluri de 5,5—6,5 g% Hb (50—60% din valorile de control) ca urmare a creșterii debitului cardiac care compensează complet scăderea capacității O_2 a sîngelui (fig. 20). Sub valorile de Hb anterior citate, captarea O_2 scade exponențial (debitul cardiac se menține crescut la început și apoi debitul cardiac începe să scadă și el rapid — vezi fig. 19).

După cum se observă din fig. 21 un hematocrit în jur de 30% reprezintă limita la care hemodiluția apare posibilă și în insuficiența cardiacă. În situația scăderii Hb sub 6,5 g% (fig. 22), reducerea debitului cardiac sub valorile de control are drept rezultat diminuarea captării totale O_2 . Chiar dacă debitul cardiac ar crește la infinit experiențele au demonstrat

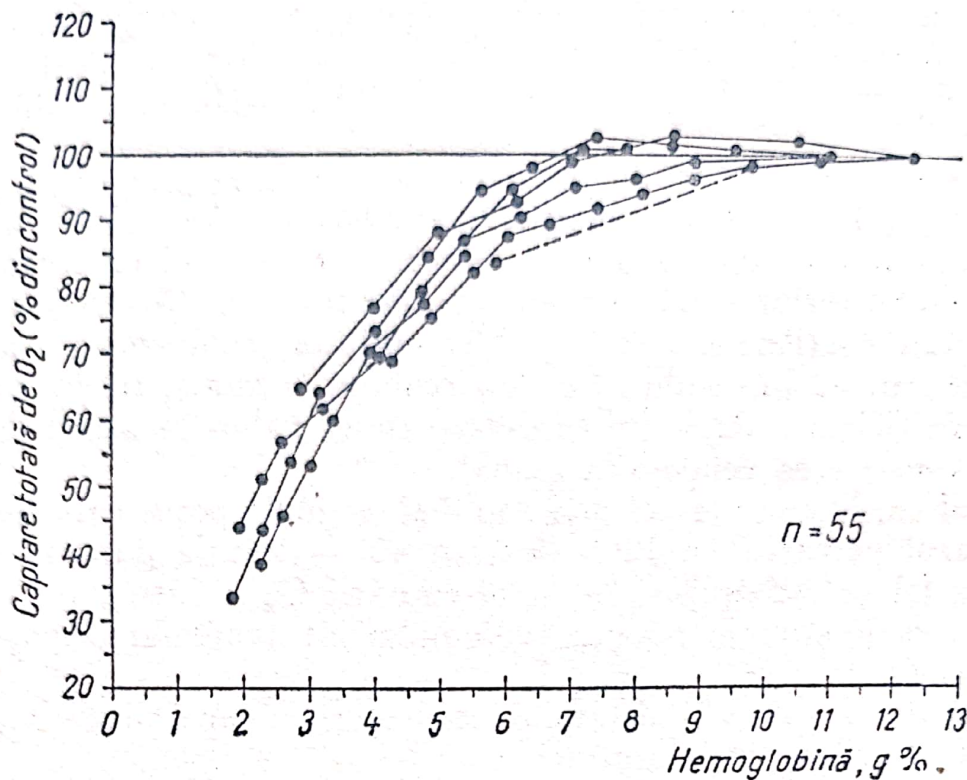


Fig. 20 — Modificări ale captării totale de O_2 în relații cu concentrația hemoglobinei, în timpul hemodiluției izovolemice.

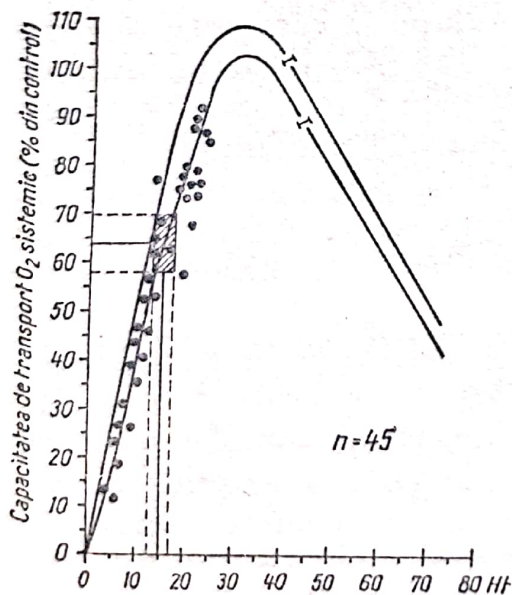


Fig. 21 — Comportarea capacității de transport O_2 sistemic în relație cu hematocritul arterial în timpul hemodiluției izovolemice cu 6% dextran 60.

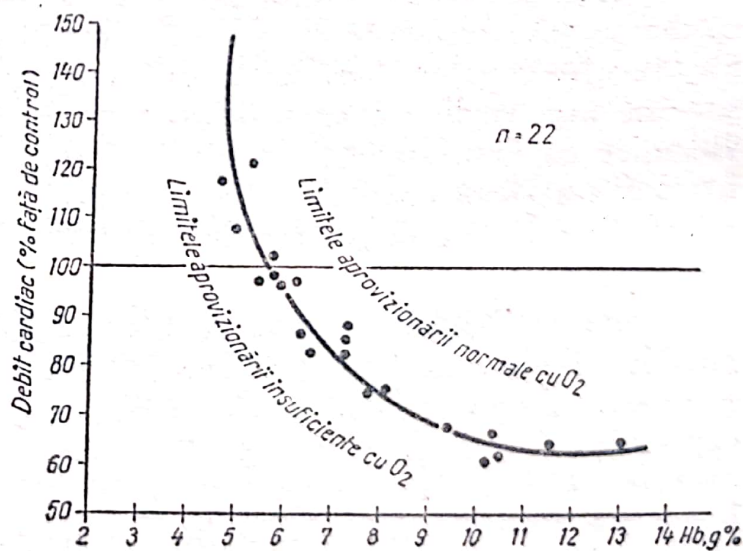


Fig. 22 — Valorile critice ale Hb, dependente de debitul cardiac, sub care nu mai este posibilă o aprovizionare nelimitată cu O_2 .

că aprovizionarea cu O_2 a organismului scade. Rezultatele obținute de autorii mai sus citați concordă cu valorile obținute de Mesmer și colab. în timpul hemodiluției la câini, cu MacroDEX 6%. Pe baza diagramelor lui Hint și Mesmer (1968 și 1972) se poate anticipa ca moment critic pentru aprovizionarea cu O_2 a organismului, scăderea capacității de transport a O_2 până la $64,6 \pm 5,9\%$ din valoarea sa de control, sau când hematocritul scade până la $15 \pm 2,2$ vol. %.

După cum se vede din cele relatate până acum, hemodiluția normovolemică acută este bine tolerată de întregul organism ca și de organele luate individual. Perfuzia organelor, oxigenarea tisulară ca și capacitatea de schimburi capilare rămân adecvate între anumite limite. Se constată chiar o ameliorare a distribuției tisulare a O_2 (Mesmer — 1973). Constatările de mai sus au fost făcute în condiții de repaus și deci necesar redus de O_2 . Ca atare, o serie de autori au reluat unele aspecte ale hemodiluției în condiții de creștere a necesarului O_2 . În linia acestor cercetări se înscriu Gaetgens, Benner și Schickendantz (1975) care au studiat efectul hemodiluției asupra fluxului sanguin, consumului de O_2 și performanței mușchiului scheletic în timpul exercițiului. Hemodiluția a fost produsă prin reînlocuirea isovolemică a sîngelui extras la câini, cu dextran 40. Rezultatele obținute sînt semnificative și au dat naștere la discuții variate și extrem de interesante (fig. 23).

Fluxul sanguin la nivelul mușchiului gastrocnemian crește până la 380% pe măsură ce Ht scade în repaus. Odată cu efortul, creșterea este și mai mare: până la 8,2 nivelul de repaus. Între 10% și 20% Ht se înregistrează cea mai mare creștere a fluxului sanguin. La niveluri inferioare 10% Ht fluxul sanguin scade. Hiperemia crescută din timpul exercițiului și hemodiluția moderată se însoțesc de o scădere proporțională a vîscozității sanguine (de la $3,8 \pm 0,09$ c.p.s. la $2,34 \pm 0,07$ c.p.s. la Ht=15%).

Contrația musculară își scade amplitudinea pe măsura scăderii hematocritului, în special la niveluri mici ale acestuia. În mod corespunzător scade și consumul de O_2 al mușchiului, în timp ce saturația O_2 venoasă crește. După cum se observă capacitatea mușchiului scheletic de cîine este diminuată semnificativ în timpul hemodiluției normovolemice acute. Creșterea fluxului sanguin — dependentă de vîscozitate — este inadecvată cantitativ pentru a compensa complet reducerea capacității de transport O_2 în scopul menținerii în limite normale a aprovizionării cu O_2 . Scăderea Ht de la 40% la 10% are drept rezultat o scădere a capacității de O_2 cu 75%, în timp ce vîscozitatea nu diminuează decît cu 43%.



Scăderea contracției musculare și a consumului O_2 în timpul hemodiluției trebuie să fie atribuite scăderii eliberării O_2 dependentă de Ht. Cu alte cuvinte hemodiluția este tolerată de către mușchiul scheletic numai în condiții de necesar O_2 scăzut. O creștere a necesarului O_2 , așa cum se întâmplă în exercițiu, nu poate fi tolerată în timpul hemodiluției.

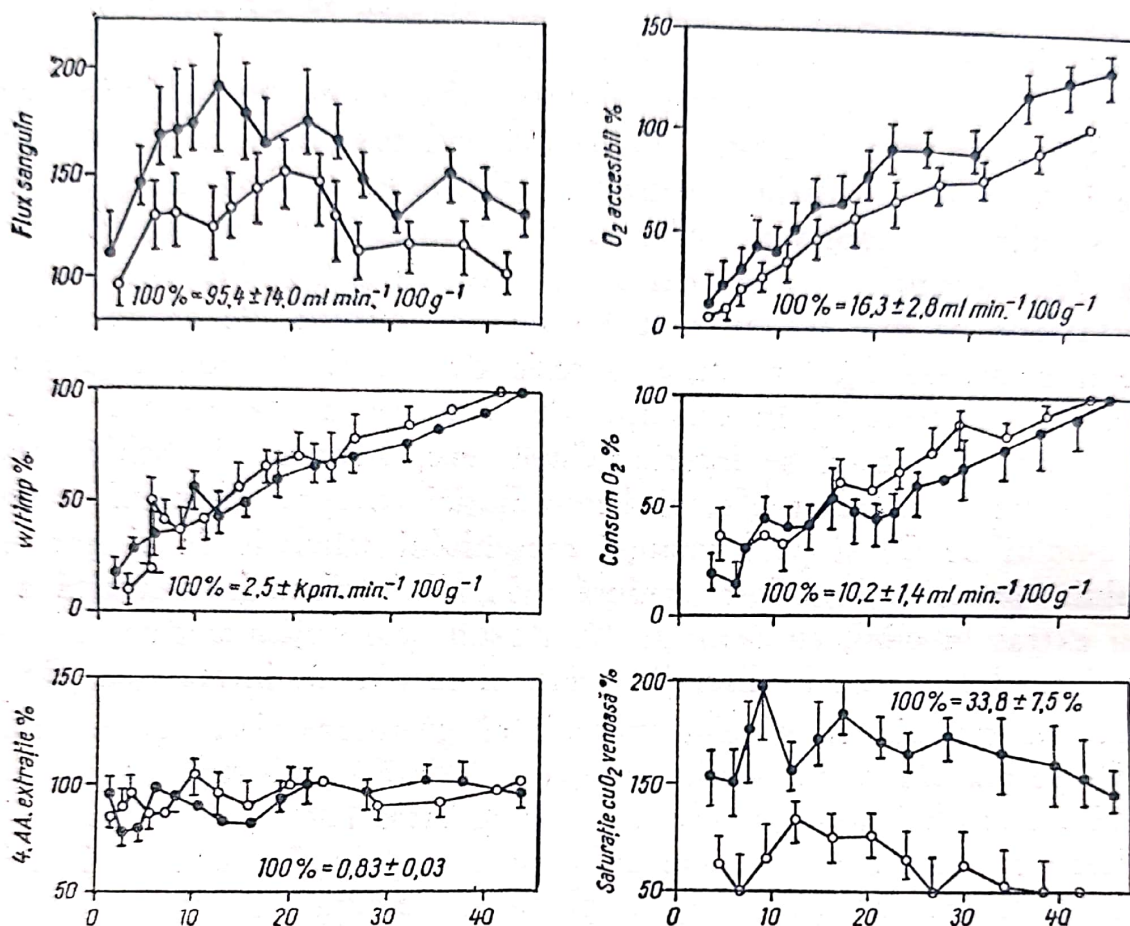


Fig. 23 — Efectul hemodiluției acute cu dextran 40 în timpul unui efort tetanic, ritmic, al mușchiului scheletic de ciine.

Perfuzia de adenosină în mușchiul în activitate a dus la o creștere și mai mare a fluxului sanguin — cu circa 20—30% față de nivelul atins în timpul exercițiului. Fluxul sanguin a fost dependent de nivelul hemodiluției. Ca urmare a acestui efect vasodilatator a crescut O_2 accesibil (flux sanguin muscular $\times$ conținut O_2 arterial), dar contracția musculară nu a fost mărită. Saturația O_2 venoasă crește comparativ, fapt ce trebuie interpretat ca o creștere a fluxului ne-nutrițional după vasodilatația prin adenosină.

Elb și Arturson (1969) studiind capacitatea fizică a șobolanilor supuși la efort în condiții de hemodiluție severă, au conchis că soluțiile cu colo-

izi sînt superioare celor cu cristaloizi. În 1974 Horstman în studii relativ similare, pe cîine, a conchis:

— hemodiluția pînă la 11,0 g% Hb (față de 14,4 g% și 15,2 g%) este asociată cu creșterea debitului cardiac și o reducere a $AVDO_2$;

— creșterea treptată a activității are drept rezultat modificări paralele independente de nivelul Hb.

Obținerea unor asemenea rezultate, care par la prima vedere diferite, se explică prin faptul că avem de-a face cu două categorii total deosebite de experiment. În prima, cu mușchiul izolat, se exclud influențele integrative cardiovasculare și nervoase ale întregului organism. În cea de-a doua categorie avem de-a face cu experimente care privesc întreg organismul, în care capacitatea la exercițiu nu este limitată ca cea a mușchiului izolat și în care sînt posibile influențe integratoare din partea altor sisteme sau organe.

Circulația coronară pare să fie un factor limitant în hemodiluție (Bassenge — 1972; Case — 1955; Race — 1967). Benis (1970) a arătat că prin scăderea vîscozității (așa cum se întîmplă în hemodiluție) se produce o creștere a energiei de perfuzie consumate pentru învingerea componentelor nevîscoase (inertia). Or, fluxul coronar fiind extrem de pulsatil ar trebui să beneficieze foarte puțin de scăderea vîscozității sanguine prin hemodiluție ca urmare a creșterii simultane a energiei de perfuzie cheltuite pentru învingerea inertei. Ca atare Bassenge, Höfling și van Restorff (1975) într-un studiu pe cîini, la care hemodiluția s-a realizat prin utilizarea de 6% dextran 60, la vîscozități diferite (1,2—3,8 c.p.s.) și hematocrite joase (9—15%), au urmărit pierderea presiunii inertiiale în hemodiluție.

Ameliorarea fluidității sîngelui prin hemodiluție nu poate compensa suficient reducerea capacității O_2 . La fel Vatner (1972) a comunicat că fluxul eritrocitar (debit cardiac $\times$ hematocrit) pentru diferite organe, la cîinele în stare vigiă, scade în timpul anemiei cronice experimentale. Cele două mecanisme de compensare sînt: creșterea debitului cardiac și creșterea extracției O_2 . Acest model de compensare la cîinii sănătoși și în stare vigiă, se observă și în adaptarea la extracție, atît în grupul de control cît și la cei în stare de hemodiluție.

La nivelul circulației coronare, chiar în condiții de repaus, extracția de O_2 este aproape completă. Pe de altă parte creșterea debitului cardiac — principal factor de adaptare în circulația globală — necesită o creștere disproporționată a fluxului coronar pentru a putea asigura un consum O_2 miocardic crescut (W cardiac crescut). În consecință circulația coronară pare să necesite un interes special în cursul hemodiluției.

Singurul mecanism eficient al adaptării fluxului coronar la capacitatea O_2 scăzută din timpul hemodiluției rămîne creșterea fluxului, fie printr-o vasodilatație mai completă, fie printr-o creștere a vitezei fluxu-

lui sanguin. Toate acestea, în schimb, au alte consecințe de mecanică a fluidelor. În timpul hemodiluției presiunea dinamică de perfuzie crește experimental ca urmare a creșterii perfuziei și scăderii vîscozității (fig. 24). Deoarece fluxul coronar este extrem de pulsatil, presiunea dinamică trebuie să fie generată cu fiecare contracție cardiacă. Ea este cheltuită cu deaccelerarea în timpul sistolei următoare și ca atare nu va contribui la perfuzia coronariană.

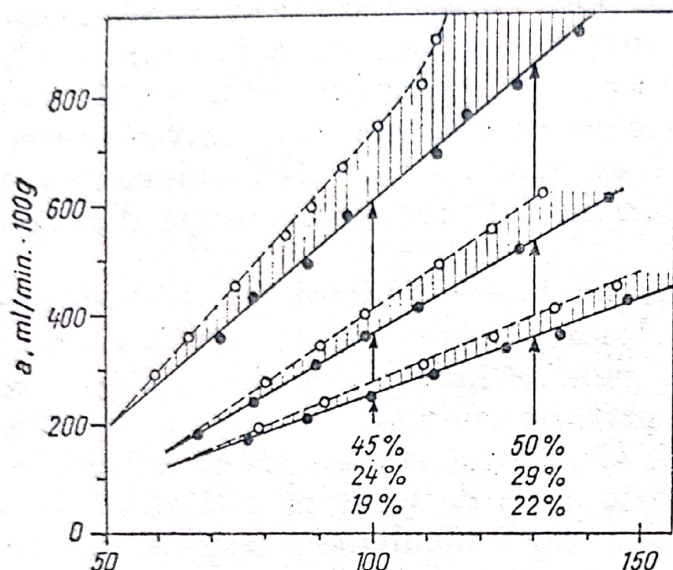


Fig. 24 — Corelațiile presiune/flux în patul coronar sub diverse vîscozități ($\eta_1=1,8$ c.p.s.; $\eta_2=2,6$ c.p.s.; $\eta_3=3,8$ c.p.s.).

Apare o pierdere de energie de perfuzie de cauză „inertială-névîscoasă”. „Pierdere de energie inertială include pe lîngă modificarea constantă a profilului fluxului și formarea de vîrtejuri, ramificarea vaselor, variația diametrului vaselor, flux în curbă și alte abateri de la legea Hagen-Poiseuille”. (Bassenge și colab. — 1975).

Pe baza unor studii experimentale (Irmay — 1958; Benis — 1970) s-a dovedit că pierderile de presiune inertială cresc pe măsură ce scade vîscozitatea (hemodiluție) și astfel se consumă o mare parte din

energia totală de perfuzie. Consecința este că o creștere disproporționată a componentei inertiiale va limita în final orice creștere a perfuziei.

Experimente *in situ* pe cîini sănătoși, în stare vigیلă, indică că atît în repaus cît și în cursul unui efort moderat fluxul coronar crește puternic (vasodilatație completă) în cursul hemodiluției. Concomitent se înregistrează o reducere a conținutului O_2 arterial și o creștere a activității cardiace, în special debitul cardiac. În același timp saturația O_2 a sinusului coronar scade. Toate aceste date indică că în circulația coronariană ameliorarea fluidității sanguine — prin hemodiluție — nu constituie o compensare adecvată pentru scăderea conținutului O_2 arterial.

În cazul unor afecțiuni cardiace, unde rezerva coronariană este limitată, hemodiluția progresivă poate să primejduiască aprovizionarea cu O_2 a miocardului; rezerva coronariană este insuficientă pentru a compensa conținutul O_2 arterial. Race (1967) a găsit o creștere de peste 4 ori a fluxului coronar cînd debitul cardiac s-a dublat. Corolarul clinic este oferit de pacienții anemici la care hipoxia miocardică apare și devine aparentă în urma unor angine repetate sau a unei cardiomegalii hipoxice.

Hagl, Bornikoel, Mayr, Messmer și Sebening (1975) au studiat performanța cardiacă în cursul hemodiluției limitate; studiul experimental a fost întreprins pe inimi de câine în perfuzie încrucișată (cu alt câine); hemodiluția ($20 \pm 2,1\%$) s-a realizat cu dextran 60; concluziile la care au ajuns constituie un model de studiu și raționament medical.

Creșterea fluxului coronar — scăderea vâscozității sanguine și vasodilatație reactivă — duce la o umplere completă a capacității volumului coronar și implicit la o creștere a volumului mural ventricular. Această creștere, poate fi considerată ca încărcare a presarcinii (*preload*) ce la rândul ei induce o creștere a puterii contractile și în condiții de volum ventricular stâng constant la o creștere a presiunii *end*-diastolice și o reducere a distensibilității miocardului. Modificarea complianței diastolice a ventriculului stâng joacă un rol fundamental în adaptarea inimii la hemodiluția isovolemică și constituie un mecanism compensator care protejează inima de supradistensie în timpul stărilor de mare volum diastolic.

MODIFICĂRI RHEOLOGICE. AMELIORAREA FLUXULUI SANGUIN

Fluxul sanguin într-un anumit pat vascular este determinat de o serie de factori — parametrii [gradient de presiune sub care curge sângele, dP (*Partenal Prenas*), rezistență periferică R , perete vascular, vâscozitate (raza r și lungimea l a vasului sanguin)] ce pot fi cuprinși într-o ecuație (Poiseuille).

$$\text{flux} = \frac{dP}{R} = \frac{dP \times r^4}{1} \times \frac{1}{\eta} \times \text{constantă} \left(\frac{1}{8} \right)$$

Relația dintre fluxul sanguin și vâscozitate nu este liniară, sângele fiind un fluid pseudoplastic; la scăderea fluxului sanguin sub un anumit nivel frecarea internă a sângelui crește brusc. Din punct de vedere reologic sângele este un sistem tixotrop: vâscozitatea sângelui crește pe măsura scăderii *shear rates* (vitezei fluxului sanguin) și vice versa.

De exemplu la o *shear rate* de $0,01 \text{ sec}^{-1}$, vâscozitatea sângelui este de 800 c.p.s., în timp ce la o valoare de 1 sec^{-1} η este de numai 20 c.p.s. (Meiselman — 1967).

La o anumită *shear rate* vâscozitatea sângelui depinde de mai mulți factori:

- hematocrit, care la rândul lui este influențat de vâscozitatea internă a eritrocitelor (Gruber — 1966, 1969; Putnam — 1965; Replogle — 1965);

- vâscozitatea plasmei dependentă în mare parte de prezența proteinelor plasmatică cu greutate moleculară mare (fibrinogen de exemplu) sau proteine patologice;

- vâscozitatea internă a eritrocitelor care la rândul ei este în funcție de *shear force* (Braasch — 1966);

— agregarea reversibilă a eritrocitelor care din punct de vedere cantitativ este un factor important pentru proprietățile vîscoase ale sîngelui (Gelin — 1964).

Afirmațiile de pînă acum constituie un anumit punct de vedere, în realitate existînd și alte păreri demne de-a fi luate în considerație și cunoscute de cei interesați în probleme de rheologie a fluxului sanguin. De fapt aceste păreri sînt numai aparent opuse; ele se completează și furnizează o imagine mai completă a ceea ce înseamnă rheologia microcirculației.

Legea Hagen-Poiseuille se aplică numai în cazul în care presiunea sub care curge fluidul (sîngele) este mare, fapt care nu se întîmplă la nivelul microcirculației. Ca atare după mai mulți fiziologi (Fahrdeus și Lindquist — 1931; Müller — 1948; Scott-Blair — 1949; Bayliss — 1962) legea precedentă nu se aplică sîngelui. Müller folosește o formulă Hagen-Poiseuille modificată în care coeficientul η este înlocuit cu η' (vîscozitate aparentă) și care spre deosebire de η este condiționat în afară de temperatură (T) și de alți factori: mărimea medie a fluxului V , raza internă a tubului R și hematocritul:

$$\eta' = f(T, V, R, H)$$

Pe baza acestui concept și a unor studii personale ca și a altor autori, Barras (1969) a ajuns la următoarele păreri:

— cînd viteza fluxului sanguin crește η' atinge o valoare minimă sub care nu mai scade chiar dacă fluxul crește și mai mult; este așa numita *steady-state* a η' ; scăderea apare și în capilare cu diametrul < 1 mm, dar devine progresiv mai mică, pentru a dispărea în cazul capilarelor cu diametre mai mici de 20μ ;

— între hematocrit și vîscozitatea aparentă există o relație exponențială (fig. 25, 26, 27); scăderea hematocritului se însoțește de scăderea vîscozității; se mai observă însă că modificarea η' în funcție de viteza fluxului scade pe măsura diminuării hematocritului pentru a dispărea cînd acesta devine egal sau mai mic decît 20%;

— pe măsură ce T° crește (de la 20°C la 38°C) valoarea *steady-state* a η' descrește cu aproximativ 30% (fig. 28);

— contrar părerii clasice, rezistența la flux scade în capilarele cu diametru mic fapt denumit ca fenomen *sigma* (Fahraeus și Lindquist, Bayliss, Müller, Scott, Blair și Dix);

— vîscozitatea aparentă η' scade considerabil cînd diametrul capilarului tinde să atingă valoarea eritrocitelor; apare astfel clar modificarea η' ca o funcție a diametrului capilarului; diminuarea diametrului capilarului se însoțește de scăderea în trepte a η' ca și a raportului η'/η .

Constatarea celor de mai sus permite afirmațiile după care, contrar părerii larg răspîndite, comportarea sîngelui ca flux laminar prin tuburi

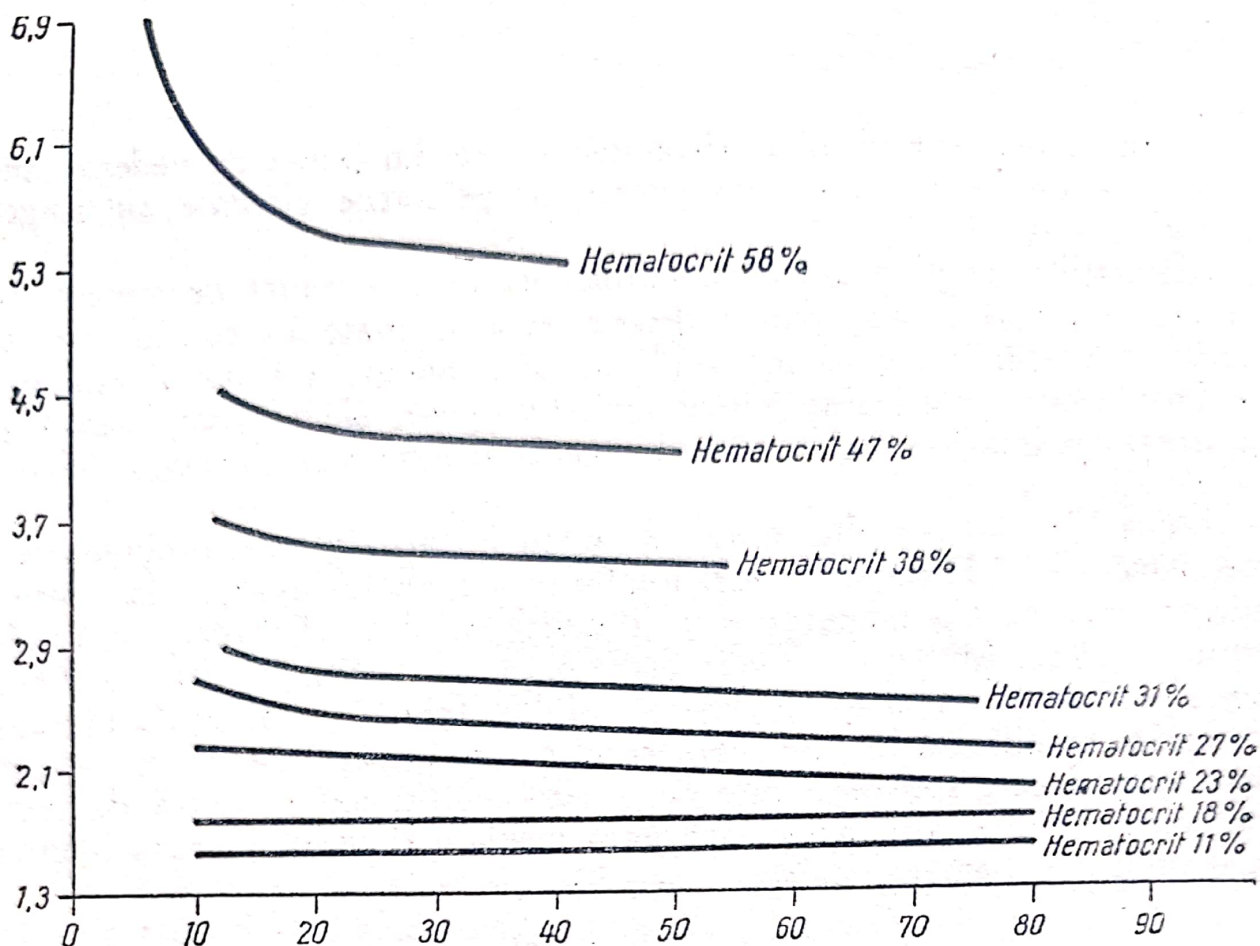


Fig. 25 — Corelația Ht/viscozitate.

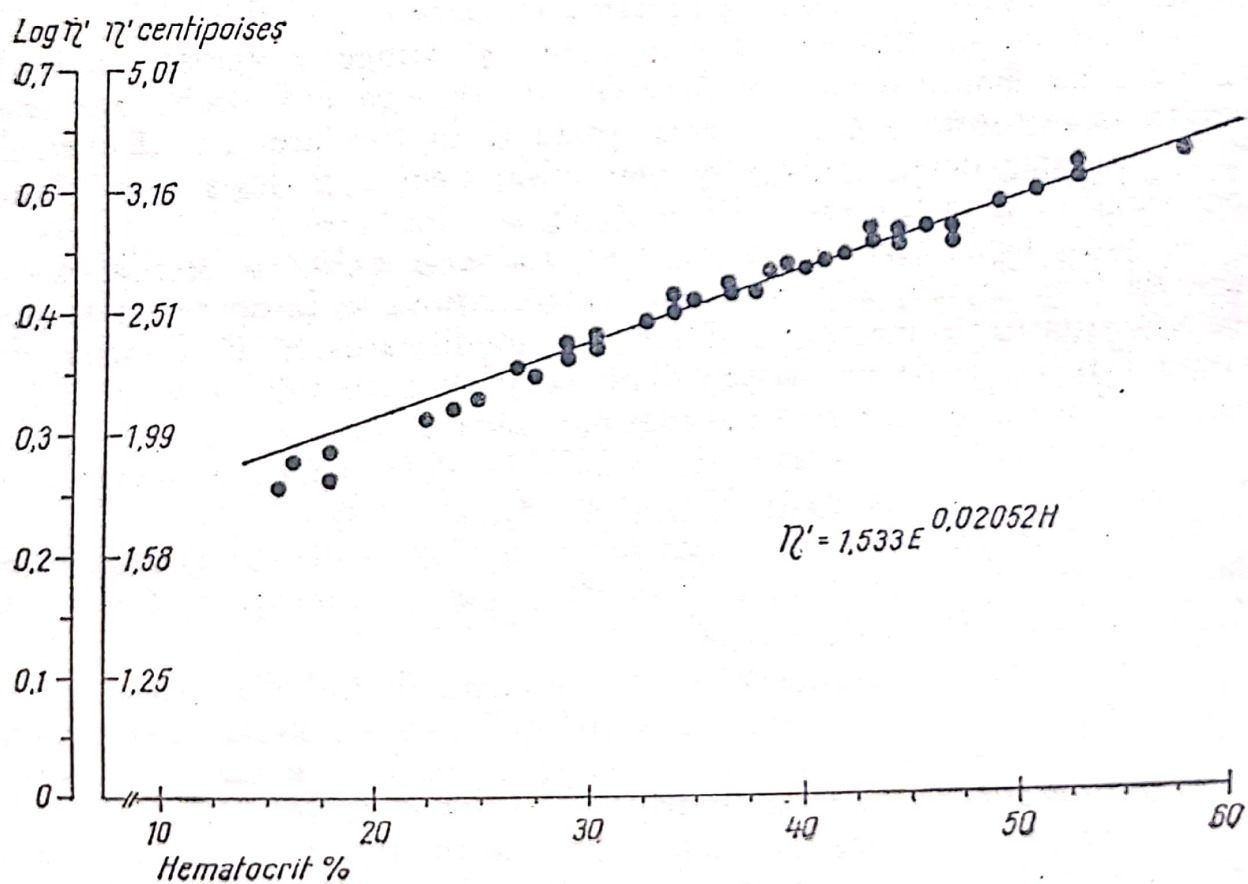


Fig. 26 — Corelația Ht/viscozitate η' (steady state).

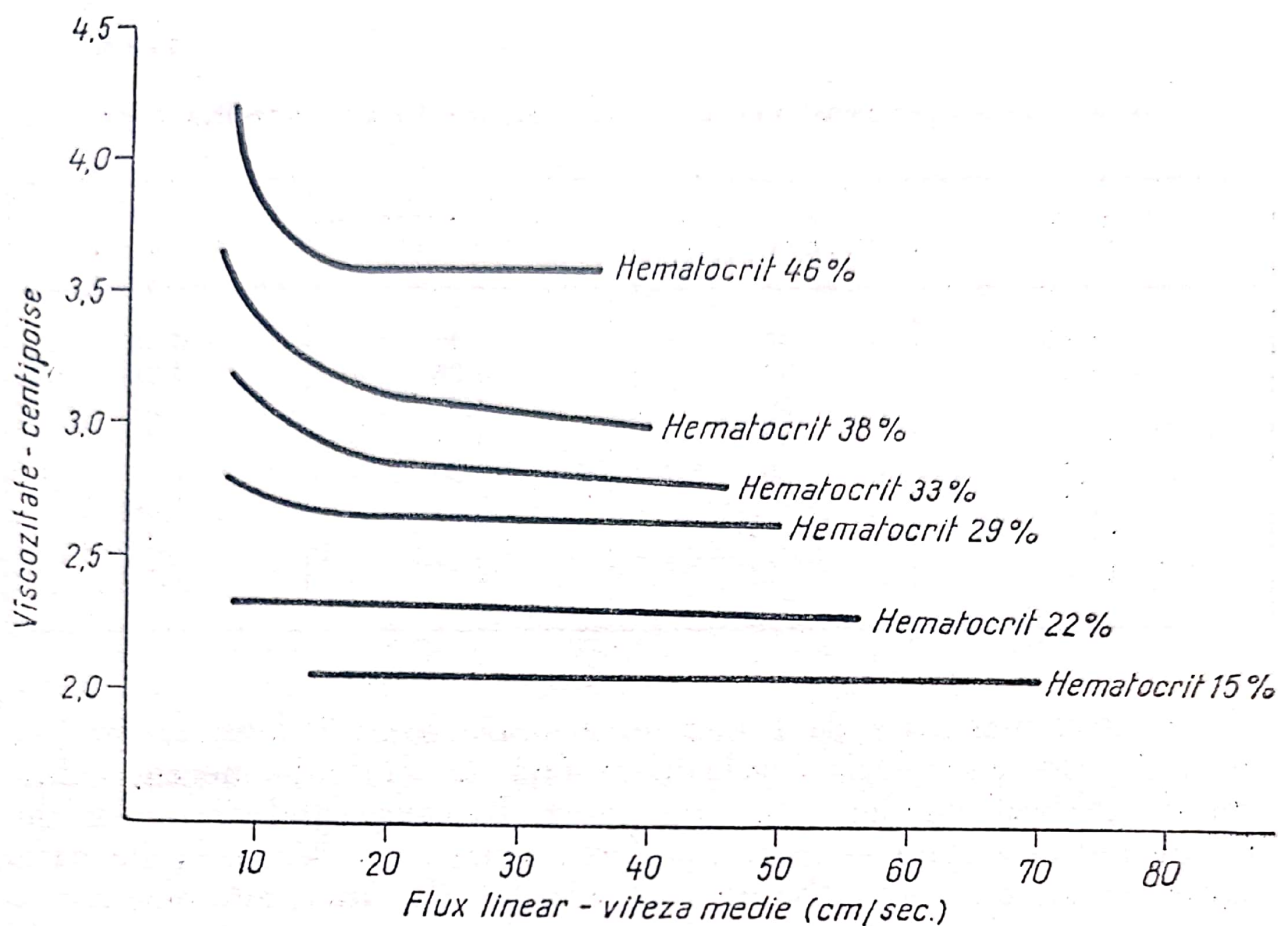


Fig. 27 — Modificările viscozității aparente la viteza fluxului prin capilar cu $\varnothing 94,2 \mu$ a suspensiei de hematii în amestecul Holofusine + Macrodex.

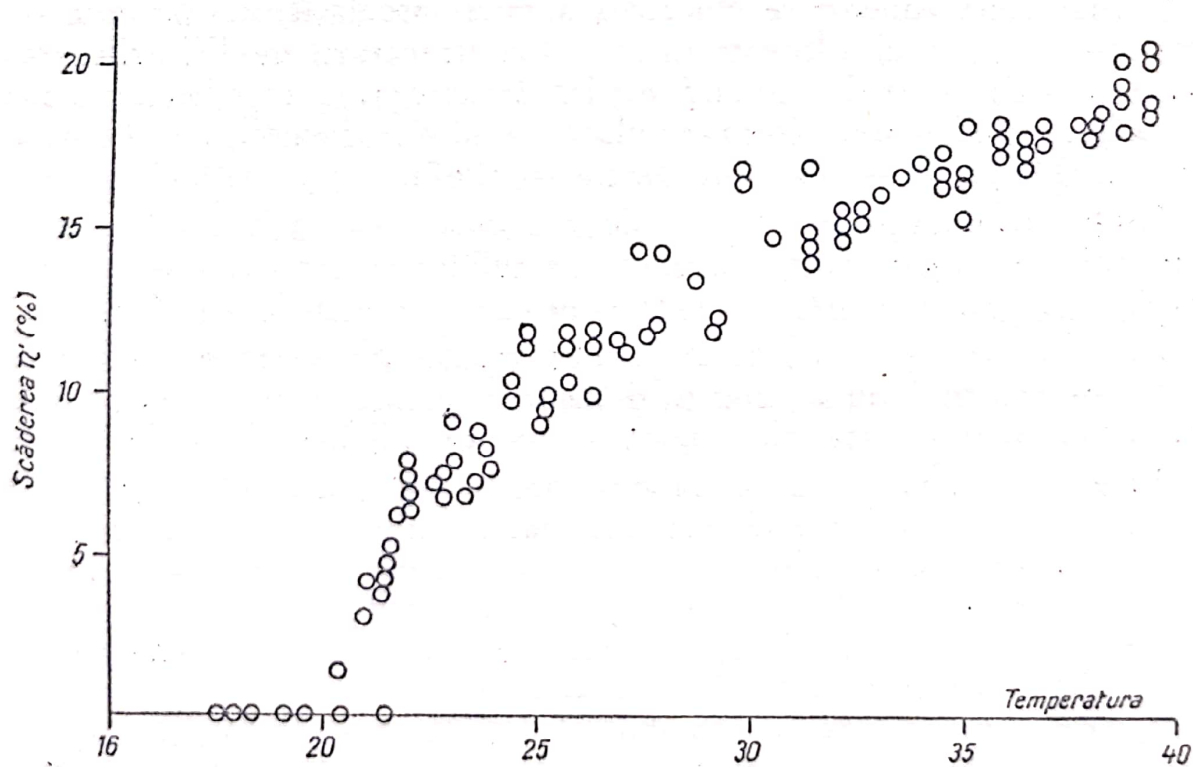


Fig. 28 — Corelația viscozitate temperatură scăzută.

Tabelul VII

Coeficientul η' al suspensiei de hematii în amestecul Holofusine-Macrodex

$\varnothing$ capilar (μ)	Valoarea medie a fluxului (cm/sec)	Viscozitate aparentă (η' m CP)	$\frac{\eta'}{\eta}$
5,120	25	6,49	3,58
1 025,6	30	5,06	2,79
346,8	30	3,27	1,81
136,6	30	3,31	1,83
94,2	30	3,29	1,82
44,0	17,1	3,01	1,66
18,5	15,3	2,60	1,44
12,4	6,7	2,11	1,17

cu diametrul mai mare de 1 mm nu urmează legea Poiseuille, iar din punct de vedere rheologic sângele diferă față de un fluid omogen, indiferent de calibrul vasului prin care curge. Rețeaua capilară — rinichi, ficat, glandă pituitară — pare să sufere cel mai mult de corelațiile patologice semnalate anterior (Nicoll — 1967). De altminteri este bine cunoscut faptul că rinichiul, intestinul și ficatul joacă un rol important în apariția și evoluția șocului (Gruber — 1967, 1969; Allgöwer — 1965).

O mai bună cunoaștere obiectivă a microcirculației va permite folosirea unei terapii adecvate în scopul contracarării modificărilor patologice ce scad perfuzia tisulară eficientă: agregarea trombocitară și/sau eritrocitară, coagularea intravasculară, acidoza, hemoliza, viscozitatea crescută (Matheson — 1968; Replogle — 1967).

Majoritatea autorilor disting două forme de apariție a suspensiilor eritrocitare în micile vase: formarea de rulouri și agregarea eritrocitelor, sub diverse forme și mărimi, fapt cunoscut sub numele de *sludge*.

Semnificația exactă a acestor două tipuri de agregare eritrocitară scapă: pentru unii nu ar constitui decât diferențe cantitative ale aceluiași fenomen, o variație fiziologică a comportării hematiilor în capilare.

În apariția *sludge*-ului se invocă mai multe cauze (Illig. și Barras):

- modificări ale proteinelor plasmatică (hiperfibrinogenemie);
- alterări ale membranei eritrocitare (film proteic depozitat pe suprafața eritrocitelor) observabil la microscopul electronic;
- trombokinaza tisulară (ce apare în traumatismele tisulare);
- deteriorarea circulatorie generală.

În diversele stări de șoc circulația hematiilor prin microcirculație este diminuată până la dispariție în unele zone și pe perioade variabile de

timp. Cauza acestei diminuări este constituită de către agregarea eritrocitelor, îndeosebi în țesuturile traumatizate, precedată de obicei de agregarea plachetară. Toate acestea, împreună cu un pH acid — consecință a tulburărilor microcirculatorii — duc la o creștere și mai mare a vîscozității sanguine. Simultan cu aceste modificări apar perturbări ale mecanismelor coagulării, exacerbate de substanțele tromboplastice eliberate de celulele lezate, ca și de hemoliza hematiilor ce stagnează.

Nu se cunoaște care este proporția precisă a diverșilor factori — hipovolemie, agregare eritrocitară sau trombocitară — ce intervin în stabilirea eficienței fluxului sanguin tisular, dar s-au constatat următoarele:

— după hemoragie sau traumatisme crește tendința la formare de trombusuri (Bygdeman — 1966), cu forme de agregare a elementelor figurate ale sîngelui (Matsumoto — 1967), mai ales în condiții de hipoxie;

— în venulele postcapilare unde fluxul sanguin este foarte lent, fenomenele de mai sus se produc cu mai mare intensitate.

De subliniat că agregarea eritrocitară intravasculară urmează deteriorării circulatorii și nu o precede, așa cum există o părere larg răspîndită. Nu trebuie uitat că agregarea intravasculară sub diverse forme poate fi observată și la indivizi sănătoși în special la nivelul capilarelor cutanate (Laufman — 1951; Schumann — 1965, Weiss-Frogh — 1957), fapt interpretat de unii ca un proces fiziologic în micile vase. Vejens (1964) consideră că un asemenea fenomen are unele părți pozitive care au fost ignorate în trecut și că trebuie considerat ca un proces de adaptare fiziologică:

— în timpul sarcinii favorizînd aprovizionarea cu O_2 a *foetus*-ului;
— în timpul inflamației favorizează așezarea marginală a leucocitelor și implicit diapedeza lor prin peretele vascular.

Agregarea devine periculoasă numai cînd depășește o anumită limită care încă nu este bine stabilită, fiind supusă multor discuții. După Vejens trebuie făcută deosebirea între procesul de coagulare (agregare inițială a trombocitelor urmată de depozitare de fibrină), aglutinarea eritrocitelor în prezența unui ser incompatibil și agregarea eritrocitară discutată anterior.

Problema principală care se pune din punct de vedere terapeutic este de-a cunoaște și controla efectele substituenților coloizi de plasmă — dextrani și gelatine — asupra circulației terminale și în special asupra agregării intravasculare. Presupunînd că *sludge* este responsabil pentru tulburările microcirculației este logic să ne gîndim la un tratament etiologic care să distrugă aceste agregate. Cunoașterea exactă a interrelațiilor (și în consecință a efectelor finale) dintre hematocrit, diametrul vasului, viteza fluxului sanguin, vîscozitatea aparentă sau raportul η/η'

permite o abordare științifică și rațională a acestui tratament etiologic. De exemplu:

— hemodiluția, realizată indiferent cum, duce la o creștere a volumului/bătăie, a fluxului carotidian și renal, ca și la o reducere a η' ; coeficientul η' depinde în mare parte de valoarea hematocritului, ca și de fluxul sanguin mediu (V) numai în cazul vaselor mari; la fluxuri mici prin aceste vase se observă o creștere a rezistenței;

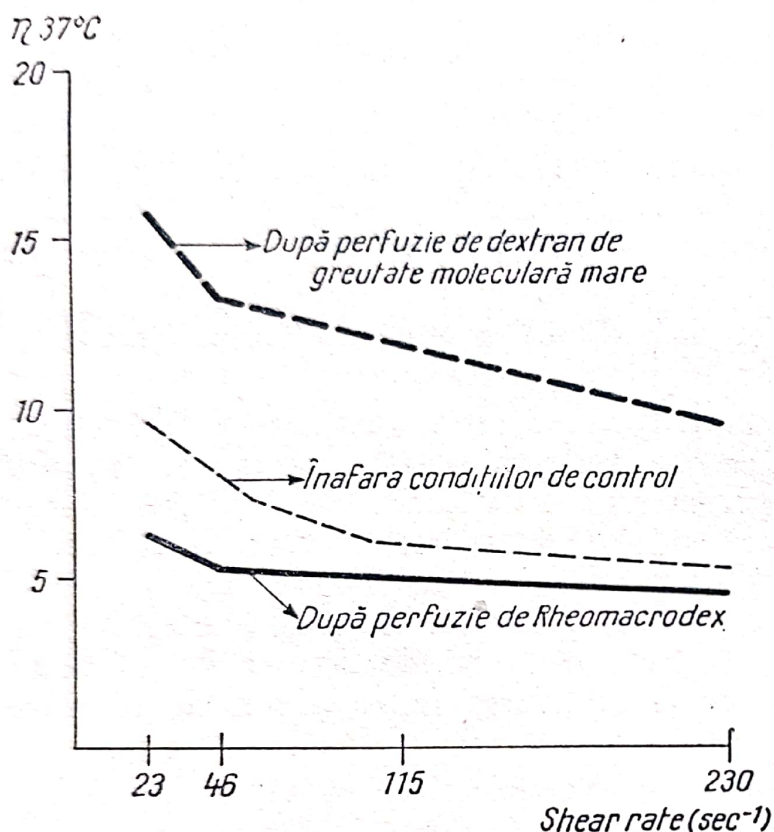


Fig. 29 — Vîscozitatea relativă a singelui integral.

salutar asupra fluxului sanguin în sensul unei ameliorări a acestuia, consecință firească a mai multor efecte bine distincte:

- induce modificări rheologice prin influențarea agregării eritrocitare și a vîscozității sanguine în principal;
- prin efectul său coloidosmotic puternic atrage apa din țesuturi;
- fiind un *plasmexpander* asigură o umplere adecvată vasculară.

Agregarea eritrocitară depinde de compoziția coloizilor plasmatici fiind corelată cantitativ cu proprietățile fizicochimice ale acestora (structură, mărime moleculară, concentrație). Mw pare a fi factorul decisiv în cazul macromoleculelor de diverse mărimi. Coloidul este adsorbit de către hematii și trombocite (Thorsen-Hint — 1950; Rothman — 1957; Lee — 1963) și astfel le modifică proprietățile fizicochimice (*stickness*) (fig. 29).

— în cazul fluxului sanguin prin capilare cu diametrul de circa 10μ , hematocritul nu mai are vreo importanță deosebită, deoarece raportul η'/η'' (vîscozitatea singelui/vîscozitatea plasmiei) se apropie de 1,0; factorul decisiv pentru rezistența la flux nu mai este hematocritul ci vîscozitatea plasmiei și astfel apare clar faptul că prin creșterea vîscozității plasmiei noi vom crește rezistența la flux în special la nivelul capilarelor unde joacă un rol dominant.

Dextranul 40 (Rheomacrodex) are un efect

Tabelul VIII

Formarea de rulouri, Hb%, VSH, după adăugarea de soluție perfuzabilă (1/5) la sânge (4/5)

Exp.	Soluția perfuzată	Concentrația hemoglobină	Timp/2 (sec.)	Timp/2 corectat	VSH (mm)
1	Fără	15,3	5,0	5,7	4
	Macrodex®	12,4	4,1	3,3	37
	Rheomacrodex®	12,0	19,2	9,8	2
	Plasmodex®	11,9	7,7	4,4	5
	Dextran BP	12,3	2,6	1,9	75
2	Fără	12,8	5,0	4,0	3
	Macrodex®	10,6	4,1	3,3	14
	Plasmogel®	10,2	2,9	1,0	48
	Periston®	10,3	9,0	4,5	6
	0,9 % Saline Sol.	10,9	13,2	6,4	2
	Haemaccel®	10,2	3,8	2,0	33
3	Fără	15,5	5,5	5,6	2
	Macrodex®	13,6	4,3	4,1	18
	Rheomacrodex®	12,3	16,6	11,1	2
	Plasmodex®	12,1	7,4	4,9	4
	Dextran BP	11,9	3,1	2,5	35
	Plasmagel®	11,6	3,4	2,5	40
	Haemaccel®	10,3	7,0	3,5	32
4	Fără	15,1	2,6	2,7	24
	Macrodex®	12,1	2,9	2,3	53
	Plasmogel®	12,8	2,2	1,7	98
	Periston®	11,6	5,5	4,4	15
	Haemaccel®	12,7	2,6	2,4	72

Tabelul IX

Formarea de rulouri de hematii umane în diferite medii

Mediul de suspensie	Valoarea timp/2		Valoarea corectată
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3
Plasma	4,3	4,6	4,0
Dextran BP	2,8	1,9	1,9
Macrodex®	4,5	4,0	4,0
Rheomacrodex®	~	~	~
Haemaccel®	~	~	~
Plasmagel®	6,3	6,4	8,5
Periston®	10,5	21,5	14,0
Soluție salină 0,9 %	~	~	~

Determinări cantitative ale acestui efect *in vitro* au permis constatarea că dextranul cu M_w 20 000—60 000 asigură o inhibiție optimă a agregării eritrocitare.

Coloidul deplasează o parte a moleculelor mai mari de pe suprafața eritrocitelor și astfel scade eficiența stratului adeziv. Oricum, macromoleculele prezente în mediul de suspensie sînt în mod sigur necesare formării de rulouri (Heeres — 1969). Aranjamentul special al polimerilor legați devine mai organizat pe măsura creșterii stratului de adsorbție și paralel se dezvoltă o anumită structură. Simultan, tendința polimerilor de legătură de a se asocia cu straturile de adsorbție coloidale vecine crește. Apare penetrația mutuală a straturilor și prin activarea forțelor intermoleculare se ajunge la fenomenul de hemoagregare (Hummel — 1969). Agregarea eritrocitară indusă de coloizi este facilitată de toate condițiile care favorizează adsorbția polimerilor, ca și de tendința lor de asociere intermoleculară. Acest mod de agregare eritrocitară apare și la fracțiunile coloidale de greutate moleculară mare, cît și la cele de greutate intermediară. Hummel, prin diverse tehnici de studiu, a demonstrat că dextranul de greutate moleculară mare, polivinilpirolidona și polietilenglicolul nu au o acțiune anticohesivă în nici un fel de condiții. Dacă se adaugă ser apare un efect desagregant net. O agregare eritrocitară excesivă poate fi contracarată *in vivo* și *in vitro* prin folosirea de dextran cu $M_w < 50\,000$. Primele rezultate clinice ale acestui efect au fost comunicate în 1961 de către Gelin și Ingelman. Studiile lui Heeres (1969), *in vitro*, privind viteza de formare a rulourilor de hematii în diverse soluții au permis să se constate următoarele:

- în grupul dextranului efectul greutății moleculare este net (agregarea eritrocitară este cel mai mult facilitată în prezența dextranului cu $M_w = 120\,000$, aproximativ egală cu a plasmei în cazul Macrodex-ului și nu apare cînd se folosește Rheomacrodex);

- soluția Haemaccel 3,5% ($M_w = 35\,000$) nu induce formare de rulouri în timp ce la Plasmagel aceasta apare;

- cînd soluțiile coloidale sînt perfuzate intravenos, apar și alți factori de care trebuie să se țină cont: interacțiunea dintre proteinele plasmatice și substituentul plasmatic folosit; competiția pentru suprafața eritrocitară accesibilă; concentrația hematiilor diminuată provoacă o puternică inhibiție a agregării eritrocitare.

În organism soluția coloidală perfuzată se modifică constant ca urmare a dispariției rapide din circulație a moleculelor cu M_w mică, fapt care ar putea atrage o modificare chiar a învelișului coloidal al hematiilor. Pe măsura trecerii timpului, M_w coloidului aflat în circulație crește și astfel crește și viteza de formare a agregatelor eritrocitare.

Thorsen și Hint (1950) au observat și filmat microcirculația din omentul șobolanilor albi și au observat că dextranii cu $M_w = 45\,000$

contracarează agregarea și implicit încetinirea circulației cauzate de injec-tarea de dextran cu Mw mare sau fibrinogen.

În studii pe iepuri, șobolani și câini (Gelin și Löfström — 1954) s-a găsit că în hipotermia indusă apare o agregare intravasculară a eritrocitelor care poate fi prevenită prin perfuzia de dextran cu vîscozitate intrinsecă de 0,128 (mai mică decît a Rheomacrodex-ului).

Zederfeldt (1957) a arătat prin studii experimentale că Rheomacrodex-ul spre deosebire de soluția salină sau de Macrodex normalizează tensiunea de întindere (*tensile strength*) a plăgilor după fractură femurală, prin efectul său de-a combate agregarea intravasculară posttraumatică.

Gelin (1959) a demonstrat pentru prima oară efectul de ameliorare netă a fluxului sanguin de către Rheomacrodex, în timp ce dextranul cu Mw mare îl scade. În 1960 Hinshaw a obiectivizat efectul diferitelor fracții de dextran asupra fluxului sanguin la nivelul microcirculației prin determinări simultane și continui a pO_2 tisulare la nivelul ficatului și rinichilor. Dextranul cu $Mw=30\,000$ a produs întotdeauna o creștere a pO_2 tisulare, în timp ce dextranul cu $Mw=75\,000$ nu o realiza constant și în mod semnificativ.

Larcan și colab. (1969) studiind efectele Macrodex-ului, Rheomacrodex-ului și a Plasmagel-ului asupra vîscozității sîngelui (microvîscozimetru con-placă Brookfield), vitezei de sedimentare a hematiilor (fig. 30), ca și a morfologiei hematiilor au ajuns la următoarele constatări comparative cu plasma (fluid ne-Newtonian cu vîscozitate la $37^\circ C$ de $1,60 \pm 0,256$ c.p.s.) și sîngele integral (vîscozitate 4,45 c.p.s.):

— Plasmagel-ul este isovîscos sau chiar hipovîscos (1,30—1,55 c.p.s.) față de plasmă, comportîndu-se ca un fluid ne-Newtonian; extrapolînd unele date obținute *in vitro* la situația *in vivo* s-a ajuns la concluzia că la dozaj normal Plasmagel-ul scade puțin vîscozitatea sanguină; în toate concentrațiile folosite Plasmagel-ul crește viteza de sedimentare a hematiilor;

— Rheomacrodex-ul are o vîscozitate de 3,60 c.p.s. (3—4 c.p.s.) și *in vitro* crește vîscozitatea sîngelui; creșterea este proporțională cu *shear rate* (fig. 31) și cu concentrația coloidului; efectul *anti-sludge* pe care îl exercită Rheomacrodex-ul *in vivo* pare a fi consecința hemodiluției și a dezagregării hematiilor agregate patologic; Rheomacrodex-ul, indiferent de concentrația folosită, provoacă o scădere substanțială a vitezei de sedimentare a hematiilor;

— Macrodex-ul are o vîscozitate medie de 3,20 c.p.s., dar valorile găsite au variat de la o zi la alta și de la o probă la alta (2,20—4,20

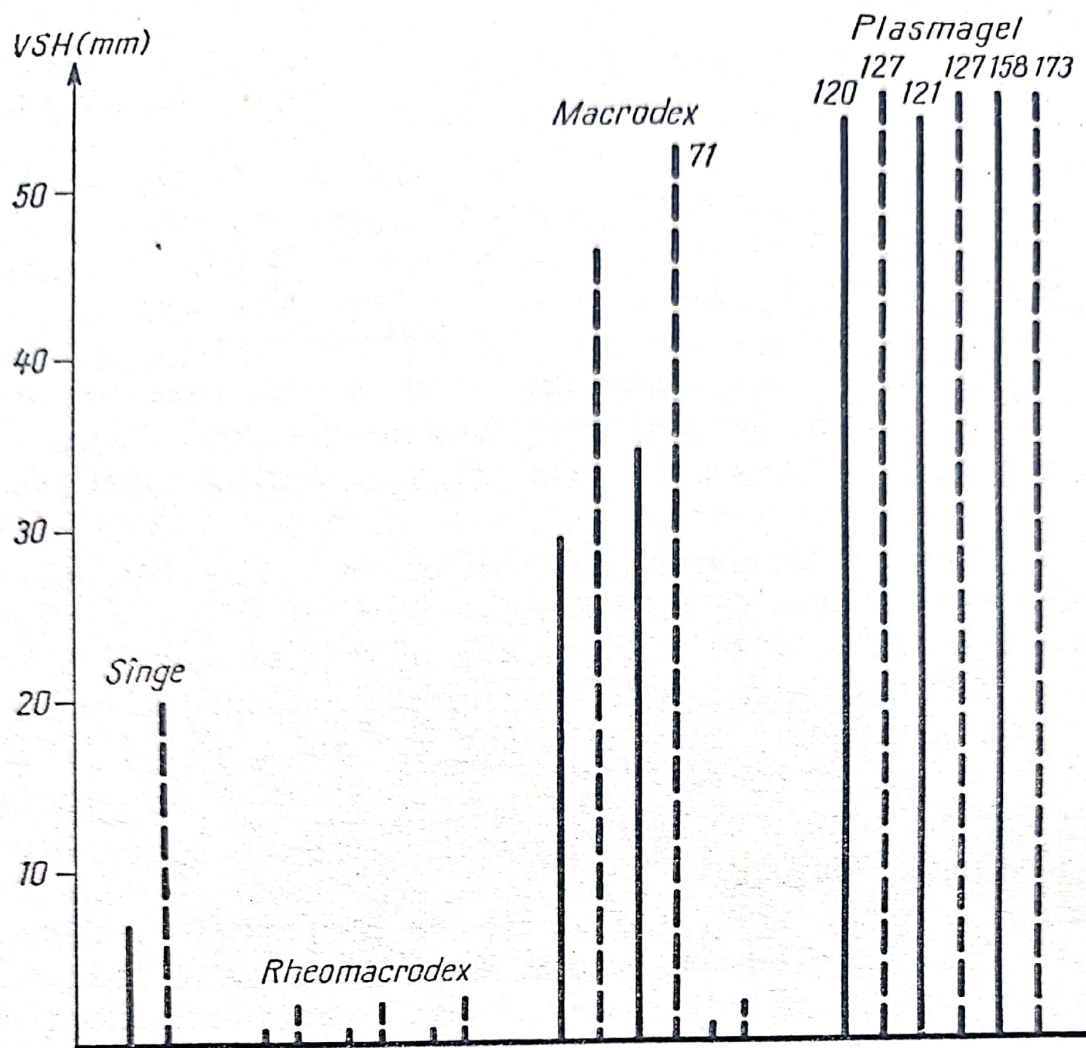


Fig. 30 — Modificarea V.S.H. la o oră (—) și la 2 ore (.....) în funcție de adăugarea diferiților substituenți.

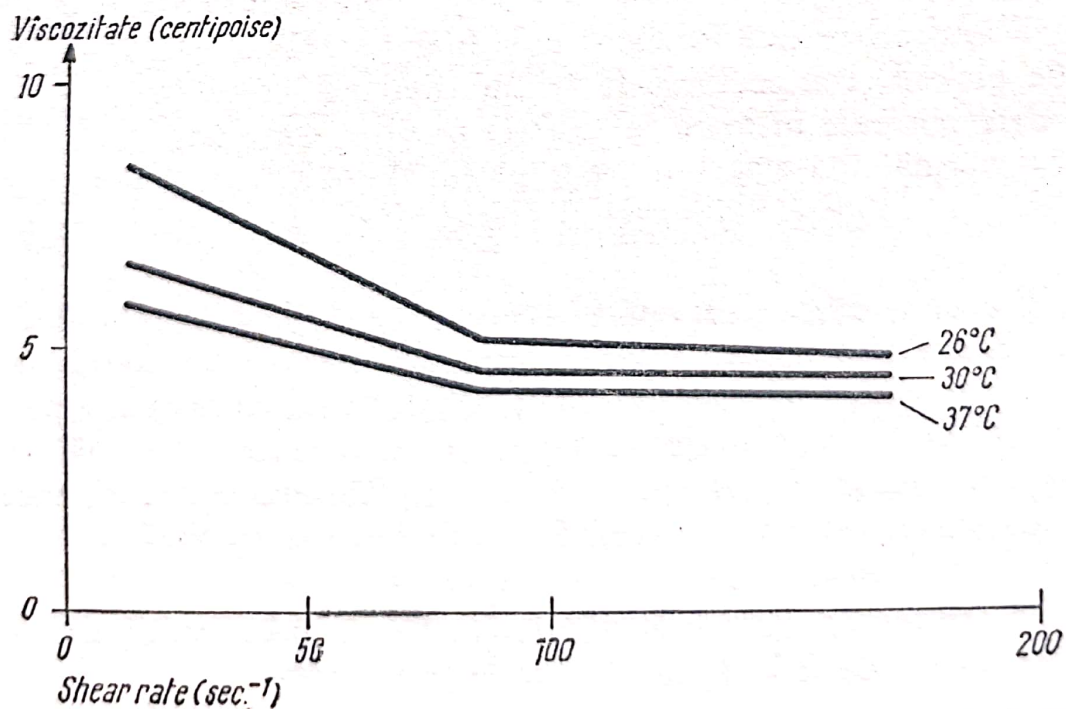


Fig. 31 — Modificări ale viscozității Rheomacrodex-ului în funcție de T° și shear rate.

c.p.s.) (fig. 32); probabil că aceste valori diferite sînt provocate de variația în polimerizarea lanțului de glucoză ca și în greutatea moleculară; *in vitro*, Macrodex-ul induce o ușoară creștere a vîscozității sîngelui, dar *in vivo* ca urmare a hemodiluției, apare în final o scădere semnificativă a vîscozității sîngelui; Macrodex-ul ca și Plasmagel-ul accelerează substanțial VSH.

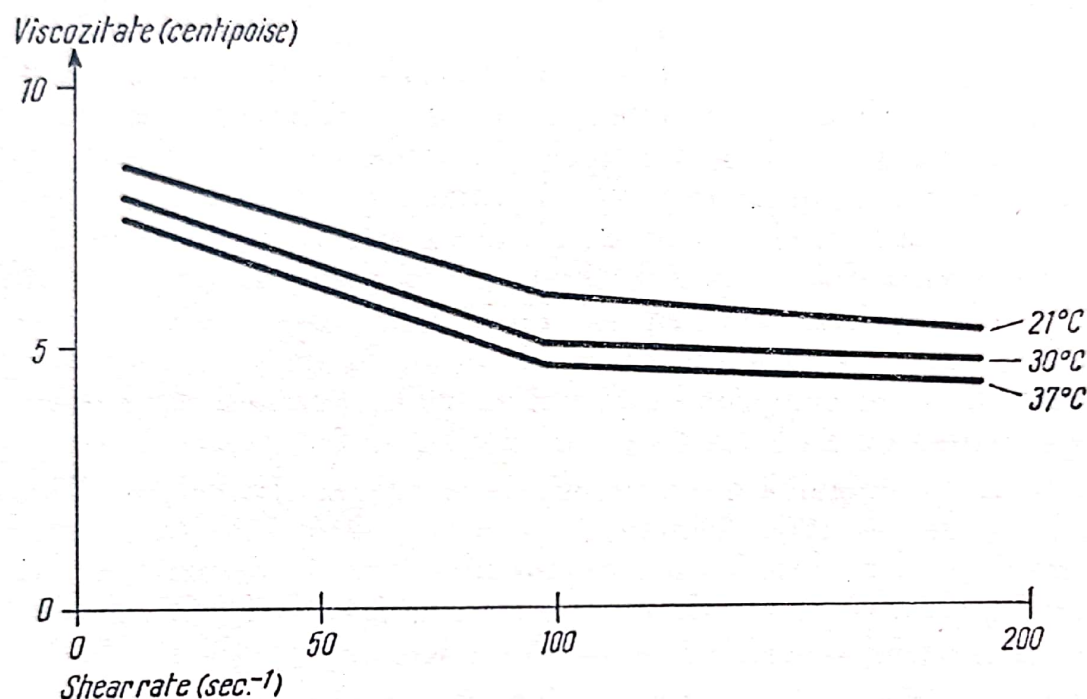


Fig. 32 — Modificări ale vîscozității Macrodex-ului în funcție de T° și shear rate.

Toți acești 3 substituenți de plasmă provoacă o ușoară deformare a hematiilor.

S-au preparat suspensii de hematii umane în diverse soluții de substituenți de plasmă (Gelifundol, Haemaccel, Physiogel, Macrodex, Rheomacrodex) și cu ajutorul vîscozimetrului capilar s-a determinat vîscozitatea aparentă (fig. 33). În timp ce la soluțiile de gelatină s-au găsit

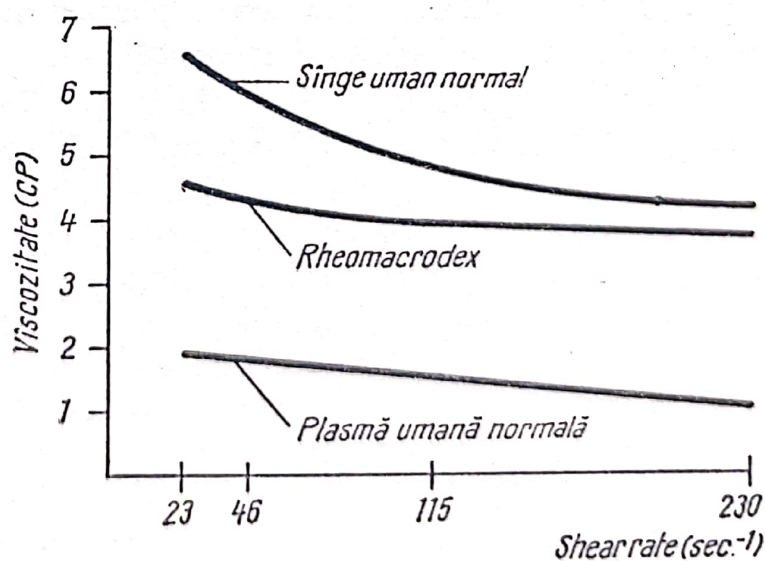


Fig. 33 — Vîscozitatea plasmelor, Rheomacrodex-ului și sîngelui.

valori apropiate de cele ale sîngelui integral heparinizat, în cazul suspensiilor cu cele două feluri de dextrani valorile găsite au fost cu mult mai mari decît cele pentru sîngele integral cu același hematocrit. Coeficientul η' — vîscozitatea aparentă — crește pe măsura creșterii proporției de dextran care formează mediul de suspensie (Barras — 1969).

Rheomacrodex-ul (în soluție 10%) are o vîscozitate intermediară între cea a sîngelui integral și a plasmiei, fapt care a permis lui Collins și Ludbrook (1966) afirmația: „e improbabil ca Rheomacrodex-ul să aibă un efect de scădere a vîscozității specifice a sîngelui integral”. În afirmație nu s-a luat în considerație faptul că Rheomacrodex-ul perfuzat se diluează prin absorbția apei din interstițiu (în flacon soluția 10% este o soluție hiperoncotică). O asemenea diluție are o vîscozitate cu mult inferioară celei a plasmiei, astfel că este de așteptat să producă o scădere a vîscozității sîngelui. Studiile și faptele clinice au confirmat acest lucru (Groth și Thorsen — 1965; Groth — 1966). În prezent este admis, ca o certitudine, că în situațiile în care vîscozitatea plasmiei crește mult se compromite fluxul sanguin (perfuzia de Rheomacrodex este extrem de eficientă în a o diminua).

Vîscozitatea sanguină este crescută de agregarea eritrocitară (Merill — 1963; Gregersen — 1965; Dintenfass — 1964, 1965) fapt care explică un alt mecanism prin care Rheomacrodex-ul diminuează vîscozitatea crescută a sîngelui prin efectul său de contracarare a agregării eritrocitare (*anti-sludge*) (Bernstein — 1962; Lee — 1961; Richter — 1964).

Richter (1964, 1966) a găsit o inhibiție a vitezei de sedimentare a hematiilor după adăugarea de Rheomacrodex (concentrații mari), fapt pe care l-a interpretat ca efect de dezagregare. Autorul a pierdut din vedere faptul că o creștere a vîscozității plasmiei inhibă foarte mult sedimentarea agregatelor eritrocitare existente.

O altă categorie de studii (Ehrly — 1966; Wells — 1966; Meiselman — 1966) au arătat că dextranul de greutate moleculară mică, în concentrații de 3 g%, nu are nici un efect specific de contracarare a agregării eritrocitare *in vitro* și *in vivo*. În ceea ce privește modificările de agregare eritrocitară induse [studiate prin viteza de sedimentare a hematiilor, vîscozitate și frotiu pe lamă (Ehrly — 1969)], s-a văzut cum, comparativ cu Haemaccel-ul, Rheomacrodex-ul 10% deși duce la o creștere considerabilă a vîscozității sanguine, nu provoacă decît o foarte redusă agregare. În cazul Macrodex-ului agregarea eritrocitară care apare este mai pronunțată comparativ cu Rheomacrodex-ul.

Viteza de sedimentare normală reprezintă obiectivizarea tendinței eritrocitelor de a agrega (formarea de rulouri). Ea crește în prezența unei concentrații mari de proteine cu greutate moleculară mare (fibrino-

gen sau globuline) sau alți coloizi în plasmă. Tendința de agregare a plasmei poate fi cantificată prin determinarea concentrațiilor coloizilor plasmatici care provoacă o viteză de sedimentare de 1 mm/oră — concentrație critică:

— plasmă		3,44% $\pm$ 0,05%
— dextran 70		1%
— gelatină 40		1%
— dextran 93		0,6%
— gelatină 58		0,6%

Capacitatea relativă de agregare eritrocitară reprezintă tendința la agregare a unei soluții în raport cu plasma umană normală:

— plasmă normală		1
— plasmă (cu o viteză de sedimentare 100 mm/oră)		2
— fibrinogen		17
— dextran 50		0
— dextran 60		1
— dextran 100		10
— gelatină lichidă modificată 40		4
— gelatină normală 40		14
— gelatină 45		17

După cum se observă capacitatea relativă de agregare eritrocitară este crescută de mai multe ori de către coloizii artificiali (Gruber — 1969).

Viteza de sedimentare a hematiilor este ușor crescută de către dextranul 70, nemodificată de către dextranul 60 și scăzută de către dextranul 40 (Gelin — 1961; Grünwall, — 1964, Jansonius — 1965 etc.). O soluție de dextran 2,5%, cu Mw între 20 000—40 000, provoacă o reducere a vitezei de sedimentare a hematiilor de circa 80% (Richter — 1966).

Dextranii de Mw >150 000 provoacă agregare intravasculară a elementelor sanguine figurate (*sludging*) la fel ca și plasma patologică sau gelatina (Stalker — 1967; Bratteby — 1967). La polul opus se situează dextranii cu Mw între 30 000—40 000 care au cel mai puternic efect desagregant *in vitro*.

Comparativ cu dextranii, gelatinele — după cum se observă din datele anterioare — produc agregare eritrocitară la o Mw mai mică (18 000 față de 59 000 pentru dextranii cu greutate moleculară critică). Gelatinele cu Mw de circa 35 000 (asemănătoare Haemaccel-ului) provoacă o creștere a sedimentării, ca și dextranul cu Mw 75 000 în aceeași

concentrație. Se poate spune deci că preparatele de gelatină modifică stabilitatea suspensiei și implicit V.S.H. mult mai puternic comparativ cu dextranii (Hint — 1964; Hearshey — 1964); efectul de creștere a sedimentării duce la formarea de rulouri (Bludaw — 1958; Hahn — 1961; Lutz — 1959; Le Ween — 1960).

In vivo Rheomacrodex-ul are un efect și mai mare de scădere a vîscozității sanguine ca urmare a scăderii hematocritului, consecință a faptului că este cel mai eficient *plasmexpander* cu o durată de acțiune scurtă.

Dextranii cu greutate moleculară mare cresc vîscozitatea sanguină în ciuda unei scăderi apreciabile a hematocritului, fapt demonstrat de către Shaemake, Brunius și Gelin (1965) în studii pe șobolani. Efectul se datorește agregării eritrocitelor și prin perfuzia ulterioară de Rheomacrodex — scădere a hematocritului pînă la 15% — se obține o scădere a vîscozității sanguine crescute.

La pacienții aflați în stare de șoc, perfuzia cu Rheomacrodex produce o scădere a vîscozității sanguine mai mare și mai persistentă chiar după ce hematocritul a atins valoarea sa marginală, fapt care nu se întîmplă în cazul subiecților normali. Aceasta arată efectul specific al Rheomacrodex-ului în stările de scădere a microcirculației. Studii cu ^{133}Xe și ^{131}Y avînd drept scop urmărirea modificărilor la nivelul fluxului capilar și schimburilor transcapilare au arătat că perfuzia cu Rheomacrodex normalizează fluxul sanguin capilar și schimburile transcapilare diminuate în timpul șocului (Appelgren și Lewis — 1972).

Rheomacrodex-ul este o soluție coloidală hipertona care, administrată intravenos absoarbe apa din spațiile perivasculare. În felul acesta presiunea tisulară pericapilară este diminuată în timp ce presiunea capilară este crescută (rezultă o vasodilatație pasivă).

Presiunea coloidosmotică în cazul soluțiilor de dextrani se supune în general formulei:

$$\pi = \frac{RTc}{M_n} + Ac^2 \text{ unde:}$$

π = presiunea osmotică

R = constanta fluidului

T = t° absolută

c = concentrația soluției

M = greutatea moleculară a soluției

A = coeficient dependent în mare parte de forma moleculei de polimer în soluție.

Sînt de menționat următoarele particularități:

— A în cazul dextranilor, este în jur de 14, fiind relativ independent față de greutatea moleculară, chiar la concentrații moderate;

— presiunea coloidosmotică este puternic influențată de concentrația materialului activ; o creștere de peste 50 ori a greutății moleculare necesită numai o dublare a concentrației pentru a menține presiunea izooncotică (Hint — 1964).

În cazul dextranilor, atât Macrodex-ul 6% (M_w 70 000), cât și Rheomacrodex-ul 10% (M_w 40 000) au — *in vitro* — o presiune coloidosmotică cu mult mai mare (800 mm H_2O și respectiv 2 300 mmHg) față de plasmă (350 mmHg). Dextranul circulant realizează, la o concentrație de 4—5%, o soluție coloidală izotonă cu plasma: 4—5 g dextran vor lega 100 ml apă în condiții de circulație normale (a se compara cu 7,5 g de proteine care rețin 100 ml apă în circulație; fiecare gram de proteine leagă aproximativ 13 ml apă). Astfel 1 g dextran reține 20—25 ml apă în circulație. *In vivo*, capacitatea de legare a apei a dextranului este relativ independentă de concentrația soluției de dextran perfuzate (fig. 34, 35), dar efectele coloidos-

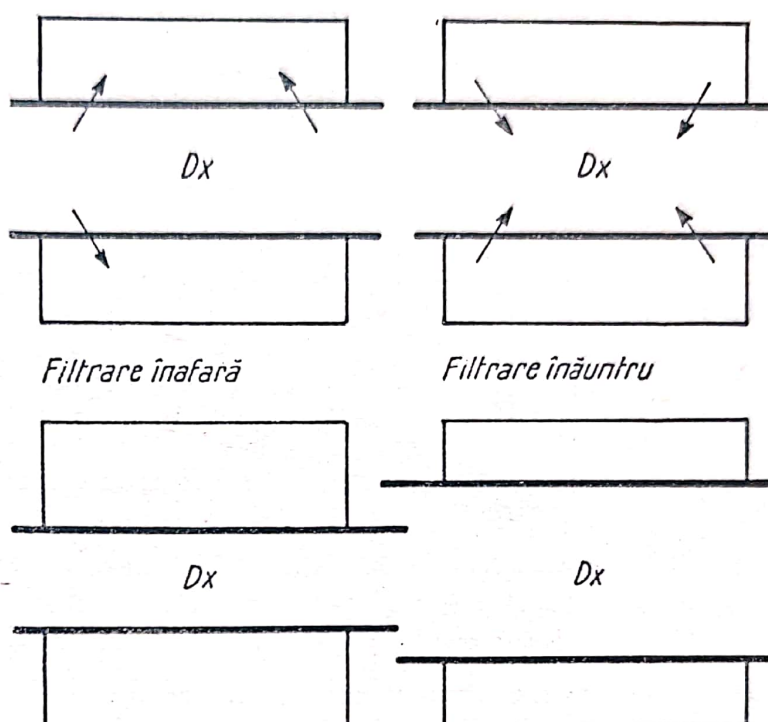


Fig. 34 — Efectul coloidosmotic și capacitatea de legare a apei a dextranului.

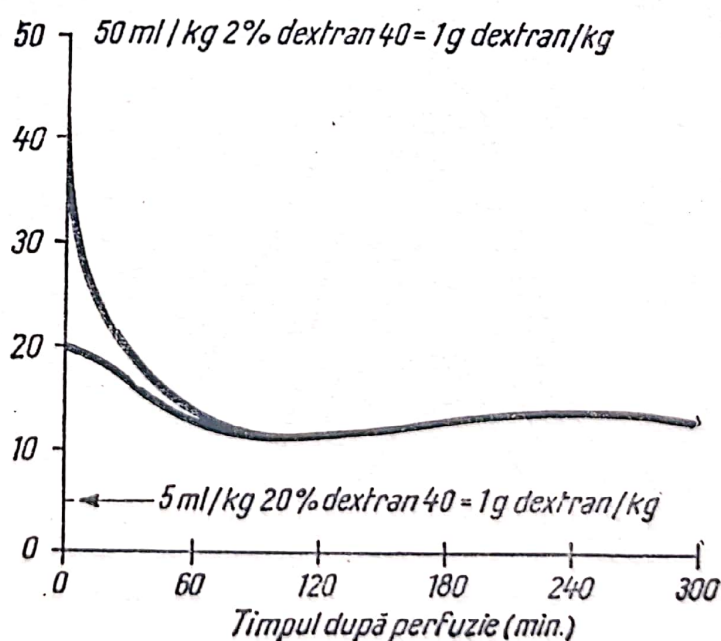


Fig. 35 — Capacitatea de legare a apei a dextranului, independentă de concentrația soluției de dextran.

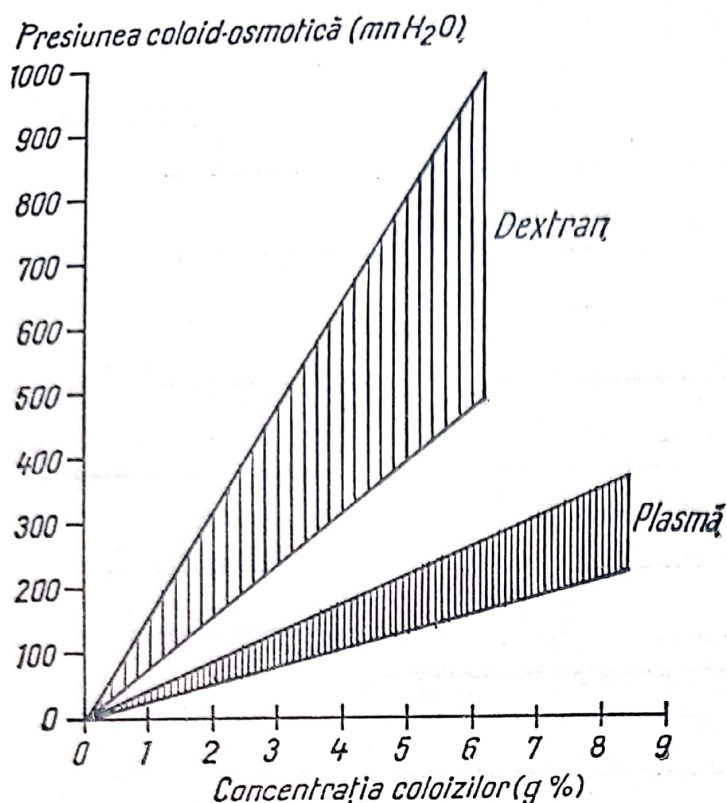


Fig. 36 — Efectul interacțiunii moleculare asupra presiunii coloidosmotice.

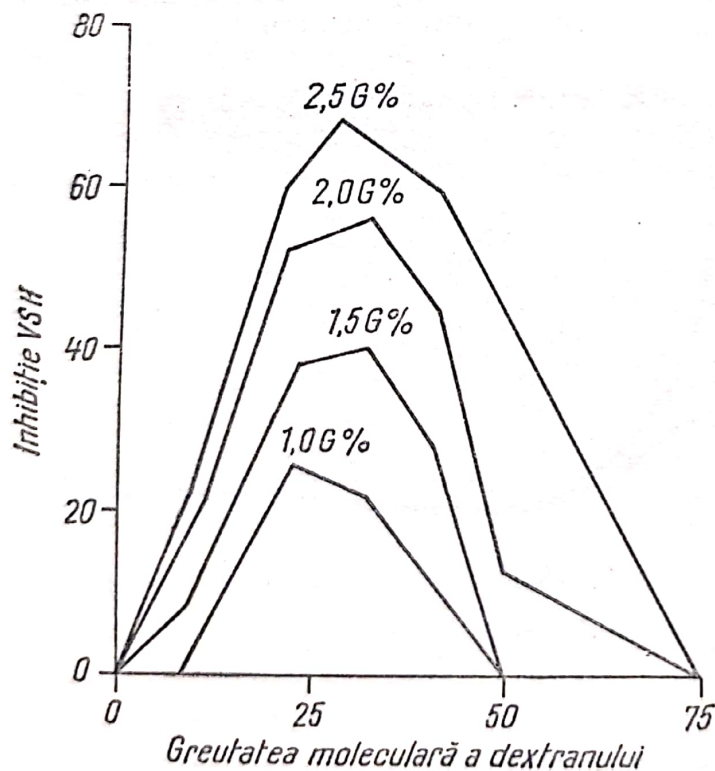


Fig. 37 — Efectul asupra V.S.H. a diferitelor concentrații a fracțiilor dextranice.

motice ale soluțiilor hipertone diferă față de cele ale soluțiilor hipotone (fig. 36). O soluție hipertona absoarbe apa din spațiul interstițial în timp ce soluția hipotona are un efect opus.

Rheomacrodex-ul, ca urmare a efectului său mare coloidosmotic, induce o dilatație pasivă a capilarelor și în felul acesta ameliorează fluxul sanguin tisular, aceasta și prin intermediul scăderii presiunii tisulare pericapilare (deshidratează spațiul interstițial). Printr-o metodologie proprie (capsulă perforată implantată în diverse țesuturi la câine), s-a demonstrat efectul de scădere a presiunii tisulare de către Rheomacrodex, în timp ce soluția salină izotona care hidratează spațiile interstițiale crește presiunea (Guyton — 1963).

Viteza fluxului sanguin este determinată — conform legii Poiseuille — de diametrul și lungimea vaselor, vâscozitatea sângelui, ca și de presiunea sub care curge sângele. O umplere adecvată a patului vascular este un factor decisiv pentru stabilirea unei presiuni optime de curgere și în felul acesta se obține ameliorarea fluxului.

Rheomacrodex-ul, datorită proprietăților sale puternic hipertonice (asemănător unei soluții 17% albumină), este un „adevărat” *plasmexpander*. Efectul depinde în afară de volumul perfuzat și de viteza perfuziei, deoarece în prima oră după perfuzie are loc o scădere rapidă a concentrației plasmatice. O serie de studii ale lui Ahnefeld, Halmagyi și Überla (1965) au demonstrat că dintre plasmă, sânge, Macrodex, soluție de gelatină, soluție polivinilpirolidon, Rheomacrodex-ul este cel mai eficient *plasmexpander* cu durată scurtă accesibil în prezent (*Blood Flow Improvement*, Pharmacia — Uppsala — 1968). Ulterior, efectul scade mai rapid, comparativ cu sângele, plasma sau Macrodex-ul astfel că după circa 4 ore efectele acestor patru soluții sînt aproximativ egale.

Comparația diverselor soluții coloidale de substituenți de plasmă (preparate de gelatină, dextrans) numai pe baza rezultatelor *in vitro* arată că din punct de vedere strict reologic nici unul din preparatele accesibile comercial nu este ideal. În cazul Haemaccel-ului vîscozitatea sîngelui nu este crescută comparativ cu plasma, dar apare o moderată agregare eritocitară. Dimpotrivă, Rheomacrodex-ul afectează puternic agregarea eritocitară, dar crește vîscozitatea sîngelui. Un înlocuitor de plasmă ideal reologic nu trebuie nici să crească vîscozitatea sîngelui, nici să inducă agregare de eritrocite. În prezent așa ceva nu există. Orice substituent de plasmă activ oncotic are proprietăți coloidale și coloizii cu Mw mare provoacă agregare eritocitară. Una din modalitățile actuale de rezolvare a problemei este de a combina una din soluțiile cu efect de contracarare a agregării eritocitare (Mw mică: Rheomacrodex) cu un substituent de plasmă care deși induce un anumit grad de agregare eritocitară nu crește vîscozitatea plasmei (Macrodex, Haemaccel).

MODIFICĂRI ALE HEMOSTAZEI ȘI COAGULĂRII

Observațiile inițiale ale lui Astrup, Piper și Walton că diversele soluții de dextran pot produce tulburări severe de coagulare și implicit o diateză hemoragică au ridicat problema limitării folosirii substituenților de plasmă de către efectele lor asupra sistemului hemostatic al organismului.

Sistemul hemostatic intact semnifică un echilibru sensibil între formare, *turnover* și degradarea proteinelor plasmatică cu rol în coagulare și trombocite. Funcția acestor factori ai coagulării este strâns legată de sistemul circulator, în special microcirculația. Hipovolemia și implicit diversele stări de șoc, prin perfuzia tisulară inadecvată, duc la un metabolism deficitar prin scăderea aportului de O_2 . Consecința acestui fapt poate fi liberarea de ADP, collagen solubil și chiar pătrunderea de material tromboplastic tisular în circulație, și în final apare agregare trombocitară și *sludging* eritrocitar ce duc la coagulare intravasculară. Prevenirea sau contracararea hipovolemiei prin folosirea unor substituenți de plasmă adecvați va reprezenta în același timp și suprimarea activării locale a mecanismului de coagulare intravasculară.

Luînd în discuție efectele dextranilor și ale gelatinelor asupra mecanismului hemostatic, trebuie să se aibă în vedere următoarele categorii de fapte:

— efectele acestor substanțe în fiziologia normală a coagulării (factori plasmatici, trombocite, sistem fibrinolitic etc.);

— nu se poate face o comparație directă între gelatine și dextransi, deoarece aceste substanțe diferă mult din punct de vedere al structurii chimice și al proprietăților biochimice; ca atare este de așteptat ca acțiunea lor farmacologică și farmacodinamică asupra hemostazei să fie diferită;

— experimentele, faptele clinice și paraclinice constatate și raportate de către numeroși autori s-au făcut în condiții extrem de diferite (perfuzii i.v., rapide sau lente; volum plasmatic anterior redus sau nu; diferență de specie); ca atare, constatările sînt contradictorii și o interpretare uniformă este dificilă (de exemplu o hipovolemie consecutivă unei hemoragii se însoțește de modificări tipice ale sistemului de coagulare, care sînt parțial eliminate prin administrarea de diferite soluții de substituenți plasmatici; la un bolnav normovolemic devin evidente numai efectele specifice ale acestor substituenți de plasmă).

Tabelul X

Valoarea medie a rezultatelor după terapia cu dextran de greutate moleculară mică

Timp de determinare	Fibrinogen (mg %)	Timpul de liză a euglobulinelor (ore)	Plasma (RCH)	Plasminogen	Antiplasmina (%)		Activitatea urokinazei (mm ²)	Timp trombină (secunde)
					Imediată	Progresivă		
Valoarea inițială	515	12	0,186	4,16	66,2	67,7	485	10,5
1 oră	446	3	0,321	3,8	57,4	57,7	1 548	10,2
2 ore	444	4	0,34	3,64	56,5	62,4	934	9,8
4 ore	423	6	0,301	3,16	56,9	64,1	1 576	10,2
24 ore	466	11	0,381	4,55	66,2	65,7	623	10,1

Studii *in vitro* arată că dextranii prelungesc timpul de recalcificare și timpul de tromboplastină, și modifică protrombina, factorii V și VII. Tromboelastograma arată o inhibiție a fazei de formare a trombusului — timp *K* — și o îngustare a amplitudinii maxime. Timpul de trombină plasmatică este scurtat.

Dextranul 70 are un efect fibrinoplastic și de întârziere a formării trombinei (Laurell — 1951; Jacobeus — 1957), efecte care par să se compenseze reciproc. Acestor prime constatări li s-au opus mai târziu altele care tind să le infirme sau să le scadă importanța:

— dextranul în plasmă are un efect fibrinoplastic redus (Ricketts, Weill și Webster) în anumite condiții;

— efectul trombinei asupra fibrinogenului nu este influențat de dextranul 40, 110 și 500.

Modalitățile prin care dextranul 70 produce modificările mai sus menționate sînt mai multe:

— neutralizarea heparinei din plasmă (Viereck — 1953);

— inhibarea eliberării factorilor trombocitari;

— scăderea activității produsului de reacție dintre cofactorul 1 plachetar (factor VIII) și factorul 3 plachetar necesar transformării protrombinei în trombină (Ewald).

Constatările *in vitro* au constituit impulsul pentru studiile pe animale. Astfel Hummel și Halse constată un efect hemostatic al dextranului 70, injectat intravenos, la iepuri. În cursul exsanguinotransfuziei cu dextran apare o scădere a fibrinogenului (aproximativ 20%) și o sîngerare difuză de mică intensitate. O administrare repetată de dextran 70 la cîini și iepuri duce la un timp de sîngerare prelungit (Horvath și Bloom Adelson).

Tendința la sîngerare este explicată nu prin influența asupra factorilor coagulării, ci prin lezarea integrității vaselor (Michaelsen și Howland) sau prin filtrarea trombocitelor în afara circulației ca urmare a formării unui complex dextran — fibrinogen (Swank).

Dextranul 40 (Rheomacrodex) în doze mai mari de 4—6 g/kilocorp prelungește timpul de sîngerare la cîine, situație care se întîlnește și după o aceeași doză de albumină 10%.

În doze de pînă la 2 g/kilocorp dextranul 40 nu are efecte patologice asupra coagulării. La cîinii supuși hipotermiei și circulației extracorporeale dextranul 40 are un efect protector față de consumul de protrombină crescut și tendința de formare de trombuși de fibrină care apar în această situație (Dugdale). Timpul de supraviețuire a fost mai mare.

Folosirea extensivă a dextranului în patologia umană a permis constatarea, unanim acceptată, că după perfuzia cu dextran apare o tendință la sîngerare. Creșterea timpului de sîngerare ar fi cauzată atît de leziuni vasculare punctiforme cît și de o diminuare a capacității funcționale trombocitare (Carbone și Adelson).

Bronwell (1955) a fost primul care a observat și conchis că incidența sîngerărilor legate de perfuzia cu dextransi este strîns legată de cantitatea perfuzată, ca și de greutatea moleculară a dextranului folosit. Dextranul cu M_w peste 80 000, chiar în cantitate obișnuită, poate prelungi coagularea sanguină, un rol jucînd în acest efect diluția factorilor de coagulare.

Carbone (1963) și Eufinger (1964) au găsit modificări ale coagulării după perfuzarea a 1 000 ml MacroDEX în timp de o oră: scăderea timpului Quick și a factorilor I, II, VII, VIII și IX, scădere care depășește 5 ore, exceptînd factorul VII și timpul Quick. Aceleași modificări au fost găsite și după administrarea de Rheomacrodex, dar în mare parte au dispărut în maximum 5 ore. Ținînd cont de perioada de retenție a acestor preparate autorii de mai sus au conchis că modificările sînt rezultatul hemodiluției, probabil efectul unei perfuzii rapide, care duce la o stare de circulație hiperkinetică. În această situație apare o reducere a potențialului de coagulare (Lasch — 1960).

Bergentz și Cronberg (1961) susțin că modificările de coagulare sînt produse de componentele de mare greutate moleculară ($>100\ 000$) ale

dextranului care au efect trombotic ce poate induce procese de coagulare intravasculară (timp de sîngerare prelungit, scăderea factorilor II, V, IX și în special a factorului VIII, trombocitopenie moderată, diminuarea calității trombocitelor). Preparatele accesibile comerciale conțin pînă la 10% din această fracțiune.

Dextranul 40, în doze clinice, nu modifică la om timpul de sîngerare, timpul de coagulare, numărul de trombocite, consumul de protrombină, nivelul sanguin al fibrinogenului, factorii V și VII (Nilsson și Eiken). În doze de pînă la 2 g/kilocorp dextranul 40 nu produce modificări patologice ale coagulării. Astfel în chirurgia cu *by-pass* cardiopulmonar administrarea de Rheomacrodex 2 g/kilocorp su se însoțește de tulburări ale coagulării sanguine, deși apare o ușoară creștere a sîngerării postoperatorii (Melrose, Hellström și Björk).

Au apărut și constatări după care și dextranul 40 ar produce modificări ale mecanismului de coagulare. În condițiile unor incizii profunde ale pielii, nesuturate, perfuzarea unor cantități mari de dextran 40 crește sîngerarea, fapt explicat în parte printr-o ameliorare a circulației capilare. Oricum, pe baza unor ani de experiență clinică, se poate spune că rareori apare o creștere a sîngerării capilare. În doze de 15—20 ml/kilocorp nu apare nici o sîngerare (Mulder) care însă se observă la doze mai mari, fapt pus pe seama hemodiluției (Raisom).

În administrarea prelungită de dextransii unii autori iau în considerare blocarea sistemului reticuloendotelial. Apare inhibiția *clearance*-ului produșilor finali activi, circulanți, rezultați din procesul de coagulare latentă și astfel se facilitează „coagularea de consum”.

Studii *in vitro* au demonstrat că în funcție de concentrația lor, diferite preparate de gelatină pot influența profaza procesului de coagulare: timpul de recalcifiere, timpul τ în trombelastogramă, ca și timpul parțial de trombotic sînt scurătate. Aceasta în special cu Haemaccel-ul și s-a pus pe seama concentrației sale mari de calciu, care se adaugă la efectul de diluție provocat de soluția de gelatină.

După perfuzii intravenoase cu gelatine s-a observat modificarea unor teste de coagulare, explicată prin hemodiluția cauzată de efectul *plasm-expander*. Oricum, în cazul unor grade minore de diluție, sensibilitatea acestor teste — majoritatea teste globale de coagulare — este scăzută. Într-o circulație normovolemică efectul de mărire a volumului sanguin indus de către gelatine provoacă o stare hiperkinetică (hipercirculație) care se însoțește de un *turnover* ridicat la nivelul sistemului hemostatic. Efectul este mai pronunțat pentru factorii coagulării cu durată medie scurtă (factor V, factor VIII, trombocite) cărora le scade activitatea. În alte situații apare creșterea activității de coagulare după perfuzia cu gelatină, fapt pus pe seama fie a pătrunderii substanțelor active pe coagulare din interstițiu în vase, fie datorită ameliorării perfuziei tisulare, anterior

mult diminuate și care ar duce la o mobilizare a unor factori de coagulare.

În ciuda acestor constatări contradictorii se poate afirma pe baza experienței mari cîștigate pînă în prezent că perfuzia intravenoasă de soluții de gelatină — chiar în cantități mari — nu provoacă nici o modificare notabilă a echilibrului hemostatic care să ducă la vreo tulburare de coagulare și diateză hemoragică. Se poate spune (Heene și Lasch — 1969) că substituenții de plasmă pe bază de gelatină sînt ideali în ceea ce privește fiziologia coagulării sanguine.

Gelatina nu afectează sistemul fibrinolitic. Bredain nu a găsit vreo diminuare calitativă a funcționalității plachetelor în prezența gelatinei.

După cum se observă, efectele preparatelor de dextrani și gelatină asupra coagulării și hemostazei sînt destul de numeroase, diferite ca intensitate și dificil de interpretat. Ca atare în cele ce urmează vom prezenta pe scurt rezultatele și părerile unor autori care au întreprins studii pe această temă.

Müller (1969) a studiat efectele asupra coagulării *in vitro* și *in vivo* a următoarelor soluții: Stereofundin SKL, Macrodex 60%, Rheomacro-dex, Haemaccel, Plasmagel, Periston. *In vivo* perfuzia s-a realizat în ritmul de 65 picături/minut. S-au determinat: trombelastograma, timpul de trombină plasmatică, timpul de tromboplastină, testul de generare a tromboplastinei, hemoglobina și hematocritul. Rezultatele obținute au fost următoarele:

- apare o hemodiluție la toate preparatele folosite; după 5 ore de la perfuzie apare o tendință de creștere a hematocritului fără însă să se atingă valoarea inițială; cele mai notabile modificări apar după Macro-dex și Rheomacrodex;

- toate soluțiile — cu excepția Macrodex-ului și Haemaccel-ului — scad coagularea totală; Haemaccel-ul dimpotrivă crește coagularea cu 28%; la 5 ore modificările de mai sus tind să se apropie de valorile normale;

- timpul de trombină plasmatică este modificat în sensul unei creșteri a activității de coagulare de către toate soluțiile, exceptînd Stereofundin-ul și Periston-ul; Macrodex-ul ($\pm 12\%$) și Rheomacrodex-ul ($\pm 6\%$) au cele mai pronunțate efecte; la 5 ore modificările aproape că au dispărut;

- determinările timpului de tromboplastină arată o reducere a acestuia după Haemaccel și Periston (fără normalizare la 5 ore) și o creștere după Macrodex, Rheomacrodex și Plasmagel (normalizare la 5 ore în cazul Plasmagel-ului și Macrodex-ului);

- testul de generare a plasmatromboplastinei indică o scădere netă în timpul și după perfuzia cu Rheomacrodex;

- *in vitro* se observă: prelungirea coagulării totale (timpul de recalcificare) cu toate soluțiile, exceptînd Haemaccel-ul la care apare o redu-

cere; scăderea timpului de trombină plasmatică în cazul Macrodex-ului, Rheomacrodex-ului și Haemaccel-ului; prelungirea timpului de trombo-plastină cu toate soluțiile, exceptând Haemaccel-ul.

Rezultatele obținute permit discutarea unor aspecte interesante, semnalate și luate în considerație și de alți autori și care au fost prezentate pe scurt anterior.

Efectul de hemodiluție — obiectivizat prin modificările de hemoglobină și hematocrit — pare să fie asemănător în cazul celor două preparate de dextran 40 și 70, dar modificările diverselor teste de coagulare evoluează diferit în perioada celor 5 ore de după perfuzie: la Macrodex modificările de coagulare ce apar după perfuzarea a 1 000 ml soluție se mențin și după 5 ore. Oricum, amândouă preparatele — Macrodex și Rheomacrodex — provoacă o reducere a timpului de trombină plasmatică și o prelungire a timpului de tromboplastină.

La soluțiile cu efect de pură diluție (Stereofundin SKL), modificările de coagulare au o evoluție net diferită: timpul de trombină plasmatică este prelungit, în timp ce preparatele de dextrans scad acest timp.

Fiecare *plasmexpander* are o acțiune specifică asupra coagulării:

— Jacobeus (1957) a demonstrat că efectul dextranului, asupra coagulării este progresiv, pe măsura creșterii greutatei moleculare — care pare să fie optimă în jur de 60 000—80 000; se observă o scădere a activității protrombinei, proaccelerinei și proconvertinei, în timp ce timpul de trombină plasmatică este redus; Müller observă că Rheomacrodex-ul, spre deosebire de Macrodex, induce tendința spre o diminuare; Nilsson și Eiken (1964) au ajuns la rezultate similare în studii pe câini [au perfuzat dextran 60 în cantitate de 1,5 g/kilocorp fără să observe vreo modificare de coagulare; perfuzia de 1,5 g/kilocorp de Macrodex reduce cu 40% factorul VIII și cu 10% factorii I, II, V, VII, în timp ce la doza de 2 g/kilocorp apare un defect de coagulare general, cu scăderea tuturor factorilor coagulării cu circa 40—50%; la 3 g/kilocorp de Rheomacrodex, factorii I, II, VII, VIII, diminuează cu circa 10%, în timp ce doza de 2,5 g/kilocorp este fără efect]; la om, o doză de 2 g Rheomacrodex/kilocorp (1 500 ml) duce la o scădere a factorului VIII până la 40%, iar a factorilor I, II, V, VII cu circa 10—20%; Breckenridge și Walker folosind o cantitate de 1 500 ml Rheomacrodex observă o creștere semnificativă a sîngerării intraoperatorii în chirurgia cardiacă;

— după perfuzia de Haemaccel apare o reducere a timpului de recalcificare (Bedarida — 1963; Cavoza și Catanzariti — 1963); se poate spune că acest preparat de gelatină provoacă o creștere a activității de coagulare, fapt care este de dorit să se întâmple în timpul intervențiilor chirurgicale; pe de altă parte această tendință trombotică pare să fie contrabalansată de celelalte preparate folosite simultan în perioada peroperatorie și pentru anestezie.

Rezultatele obținute *in vitro* și *in vivo* privind efectele dextranilor și gelatinelor asupra coagulării sînt asemănătoare, dar diferă cantitativ. Modificările de coagulare diferite *in vivo*, în cazul dextranului și al Haemaccel-ului, sînt interpretate prin efectul diferit de *plasmexpander* al acestor două categorii de substituenți de plasmă (Bloom — 1963). Proteinele — factori de coagulare — sînt eliberate în circulație sub influența fluidului de substituție (ele atenuează acțiunea *retard* a dextranului, dar întăresc acțiunea de accelerare a Haemaccel-ului). Asemenea proteine pot proveni fie din depozitele sanguine, care sînt golite prin acțiunea de aspirație provocată de *plasmexpander*, fie din spațiile interstițiale din jurul vaselor sanguine. Problema care se pune este în ce măsură cele de mai sus se aplică în cazul factorilor de coagulare (Lasch — 1958). Probabil că numai după administrarea de *plasmexpanderi* — prin efectul de aspirație generală — proteinele, factori de coagulare, sau lipidele tisulare (componente ale tromboplastinei tisulare) pătrund în curentul sanguin.

A doua posibilitate este constituită de golirea depozitelor sanguine — ca urmare a administrării de *plasmexpanderi* — care conțin sînge cu o activitate de coagulare crescută. În asemenea depozite sanguine apare o stare de hipercoagulabilitate. Ca urmare a încetării circulației, ca și a coagulării latente, transformarea protrombinei în trombină și acceleratori este mai mare decît *clearance*-ul hepatic al acceleratorilor de coagulare care este diminuat (Lasch — 1958). Splina și plexul subpapilar cunoscut — depozite sanguine — reprezintă, în acest mod, factori importanți pentru echilibrul global al coagulării.

Indiferent cum se produce, este foarte probabil că în organism. apare un influx crescut în circulație de substanțe active pe coagulare sub influența unui *plasmexpander* perfuzat intravenos. Acest efect însă nu este nelimitat. El tinde să dispară după perfuzarea a mari cantități de *plasmexpanderi*, cînd se atinge o stare de echilibru între efectul de substituție și volumul perfuzat. Intervine pe de altă parte starea depozitelor, pline sau goale de asemenea substanțe — factori de coagulare. Apare o încetare a influxului de factori de coagulare și astfel se explică tulburările de coagulare ce apar după administrarea clinică de doze masive de MacroDEX și care pot induce o hemoragie considerabilă. În cazul Haemaccel-ului nu apar asemenea complicații. Dimpotrivă Haemaccel-ul crește tendința la coagulare și astfel se compensează reducerea potențialului de coagulare din momentul încetării influxului de substanțe coagulante.

Nu numai modificările de coagulare variază în funcție de tipul de *plasmexpander*, dar și evoluția ulterioară poate fi diferită. Eger (1956) a demonstrat că după o singură administrare intravenoasă de *plasmexpander* — la șobolani — apar modificări în rezistența organismului în

caz de insuficiență hepatică (dozele utilizate de Eger au fost: Macrodex 0,6 sau 1,2 g dextran/kilocorp; Rheomacrodex 1 sau 2 g dextran/kilocorp; Haemaccel 0,35 sau 0,7 gelatină/kilocorp; Plasmagel 0,3 sau 0,6 g gelatină/kilocorp). Efectul obținut, ca mărime absolută, a fost dependent de *plasmexpander*-ul folosit. După Macrodex (0,6 g dextran/kilocorp) se obține o creștere notabilă a greutății hepatice, în timp ce la Haemaccel numai după administrarea a peste 0,7 g gelatină/kilocorp apare o creștere în greutate a ficatului. În cazul Physiogel-ului și Plasmagel-ului, administrarea a 0,3 g gelatină/kilocorp provoacă o mărire semnificativă a ficatului.

Constatările de mai sus pot explica într-o mare măsură de ce sîngerea după perfuzia masivă de Macrodex apare numai după 6—8 ore. După golirea depozitelor sanguine de către Macrodex, menținerea potențialului de coagulabilitate sanguină presupune o producere crescută a factorilor de coagulare la nivelul ficatului. În situația în care capacitatea funcțională a ficatului este diminuată — aceasta poate apare după administrarea de cantități masive de *plasmexpanderi* — sinteza factorilor de coagulare este în pericol. Cu atît mai mult cu cît unele proteine cu rol în coagulare au durată de viață scurtă care nu poate fi compensată decît pe perioade scurte de timp.

Pe baza celor de mai sus se conchid următoarele:

— *in vivo* și *in vitro* preparatele de dextransi inhibă coagularea, în timp ce Haemaccel-ul o accelerează; *in vitro* efectul dextranilor este mai pronunțat în timp ce efectul Haemaccel-ului diminuează;

— deși preparatele de dextran au cel mai mare efect de *plasm-expander*, administrarea lor necontrolată este contraindicată ca urmare a efectului advers asupra coagulării; tulburările de coagulare sînt puse în legătură cu modificările histologice hepatice; concluzia clinică este de a nu se depăși 1 000 ml Macrodex sau Rheomacrodex perfuzați la individul cu probe de coagulare normale; în caz de diateză hemoragică, preparatele de dextransi sînt contraindicate;

— Haemaccel-ul nu prezintă efecte adverse asupra coagulării, astfel că pentru acest preparat nu se impun restricții de doză.

Perfuziile de substituenți coloidal ai plasmelor pot afecta sistemul fibrinolitic și unele funcții ale trombocitelor, în mare parte în funcție de structura chimică și mărimea moleculară a acestor substanțe (Fischer — 1969). Studiile lui Fischer în această temă au avut drept rezultat următoarele:

— apare o ușoară activare a sistemului fibrinolitic în timpul și după perfuzia de Rheomacrodex; scăderea moderată a fibrinogenului plasma-

tic a fost oricum mai mare decît se poate explica numai prin efectul de hemodiluție; apare o diminuare netă a timpului de liză a euglobulinei, o activare a plasminei și o scădere a concentrațiilor de plasminogen; excreția urinară de urokinază crește în timpul și după perfuzie; în cazul Haemaccel-ului nu apare nici o activare a sistemului fibrinolitic;

— perfuzia de Rheomacrodex nu modifică numărul de trombocite sau timpul de sîngerare; apare, în special la sfîrșitul perfuziei, scăderea adezivității plachetare și în prezența ADP, diminuarea activității plachetare de *spreading*; capacitatea de agregare în prezența unor mici cantități de ADP (test Born) a fost redusă, în timp ce capacitatea de dezagregare a crescut corespunzător; la 24 de ore valorile modificate erau în limite normale; Haemaccel-ul nu are nici un efect semnificativ asupra capacității funcționale a trombocitelor.

Constatările lui Fischer ca și ale lui Wimmer (1965) confirmă rezultatele lui Deutsch (1963, 1964), primul autor care s-a ocupat de efectele dextranilor asupra sistemului fibrinolitic. Dextranii par să activeze fibrinoliza într-un mod similar agenților fibrinolitici indirecti. Activitatea fibrinolitică este stimulată numai *in vivo* și are o intensitate mică comparativ cu cea care apare după streptokinază și urokinază. Această activare redusă a fibrinolizei apare la fiecare administrare a dextranilor de greutate moleculară mică. Interesant este faptul că Nilsson (1964) nu a confirmat acest efect de creștere a fibrinolizei.

Efectele dextranilor asupra trombocitelor au fost studiate de mulți autori (Nilsson și Eiken, Adelson, Furte și Crosby, Cronberg etc.) și lucrările lor sînt bine cunoscute. După perfuzia de dextrani apare o diminuare a aderenței plachetare și a capacității de agregare. După Nilsson acest efect este mai net pe măsură ce crește mărimea preparatului de dextran. Jacobeus și Ewald (1955, 1965), au constatat că dextranul de greutate moleculară mică interferează cu liberarea factorului plachetar 3.

Contrar dextranilor, Haemaccel-ul — gelatină degradată polimerizată — nu are efect asupra sistemului fibrinolitic și asupra funcțiilor plachetare, fapt care are importante consecințe pentru indicațiile clinice ale acestor două categorii de *plasmexpanderi* (Fischer 1969):

— pentru bolnavii cu defecte de coagulare genetice sau cîștigate, sau pentru cei supuși operațiilor cu mari pierderi de sînge, Haemaccel-ul — *plasmexpander* neutru, din punct de vedere al hemostazei, coagulării și fibrinolizei — trebuie să fie preferat;

— în cazul bolnavilor cu coagulare și hemostază normală, dar la care se dorește să se obțină o oarecare inhibiție a adezivității și agregării plachetare și o ușoară activare a fibrinolizei, este indicat să se folosească dextranul.

Dextranul este recunoscut, în prezent, ca un mijloc sigur și eficient de scădere a frecvenței trombozelor, atît în condiții experimentale cît și în

patologia clinică (Bygdeman — 1968; Chopra — 1967; Koekenberg — 1962; Atik — 1967; Little — 1966). Complicațiile tromboembolice post-operatorii au scăzut cu aproximativ 80% în urma perfuziei cu Macrodex. Rezultate asemănătoare au fost obținute prin folosirea dextranului 60 sau 40.

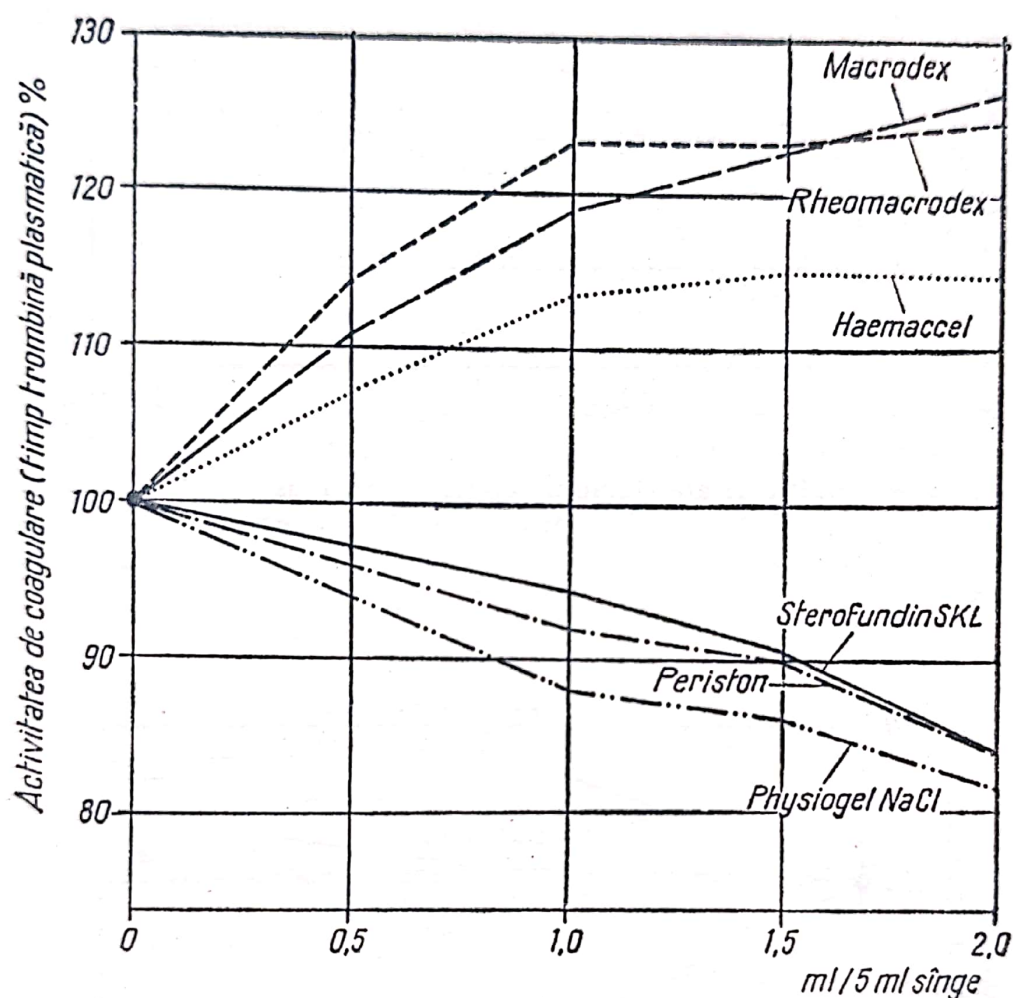


Fig. 38 — Modificările timpului de trombină plasmatic cauzate de adăugarea a diverși plasmexpanderi.

Efectul antitrombotic al dextranului este atribuit mai multor mecanisme de acțiune:

- ameliorarea vitezei fluxului sanguin și împiedicarea „creșterii” trombilor existenți;

- neutralizarea, de către dextran, a potențialului pozitiv ce apare la nivelul leziunii intimei, scăzând astfel agregarea elementelor figurate în această zonă;

- prin absorbția dextranului pe suprafața externă a trombocitelor (Ewald și Bloom — 1964, 1965) se reduce agregarea și metamorfoza vîs-

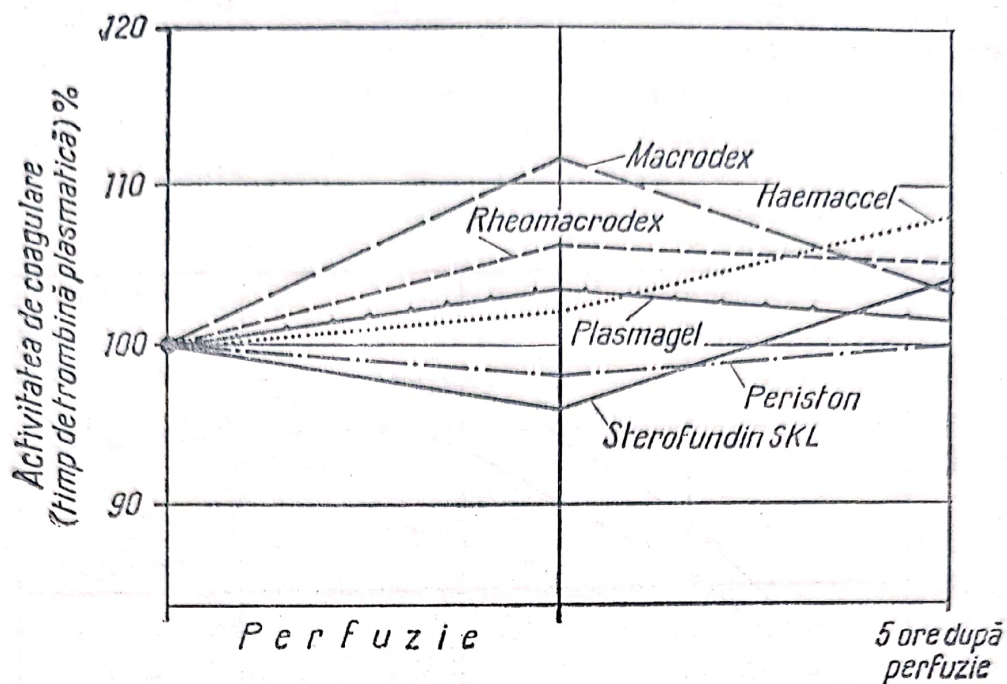


Fig. 39 — Modificări ale timpului de trombină plasmatică după perfuzarea a 100 ml diverși plasmexpanderi.

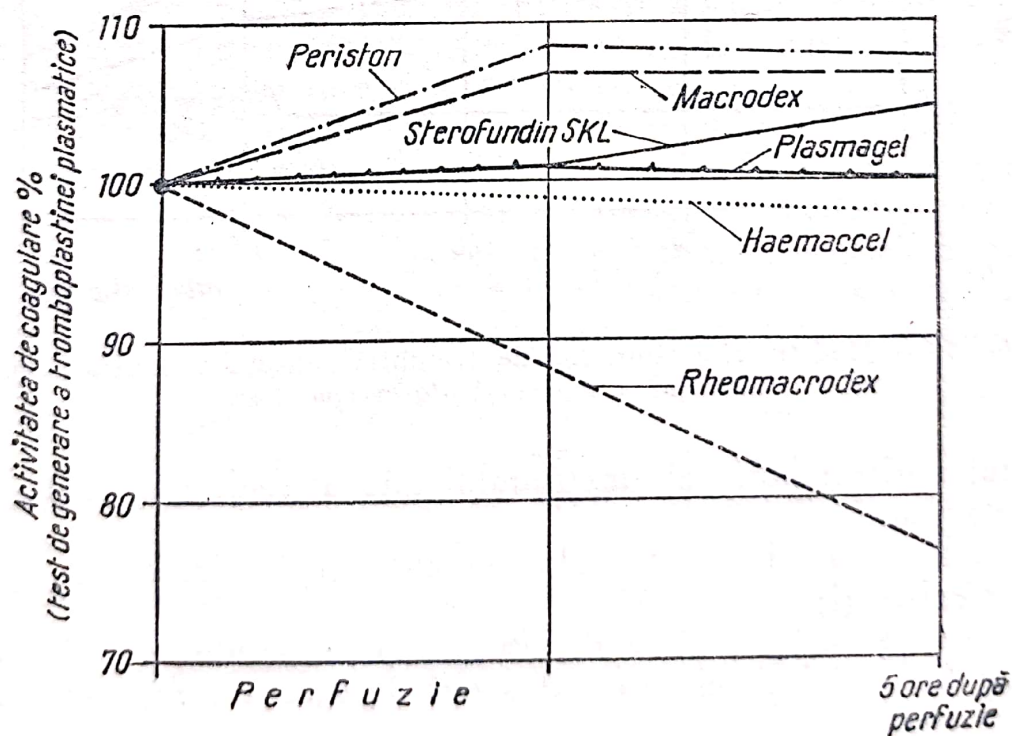


Fig. 40 — Modificările testului de generare a tromboplastinei plasmatice după perfuzarea a 1 000 ml diverși plasmexpanderi.

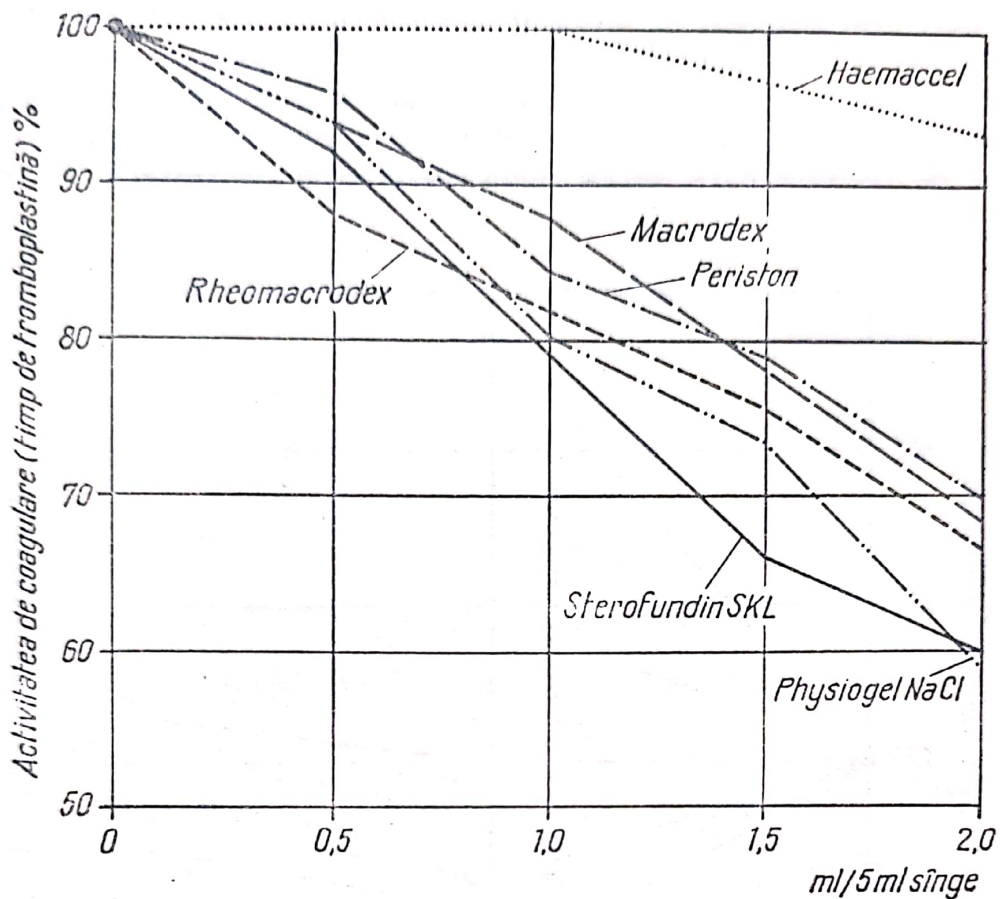


Fig. 41 — Modificările timpului de tromboplastină cauzate de adăugarea a diverși plasmexpanderi.

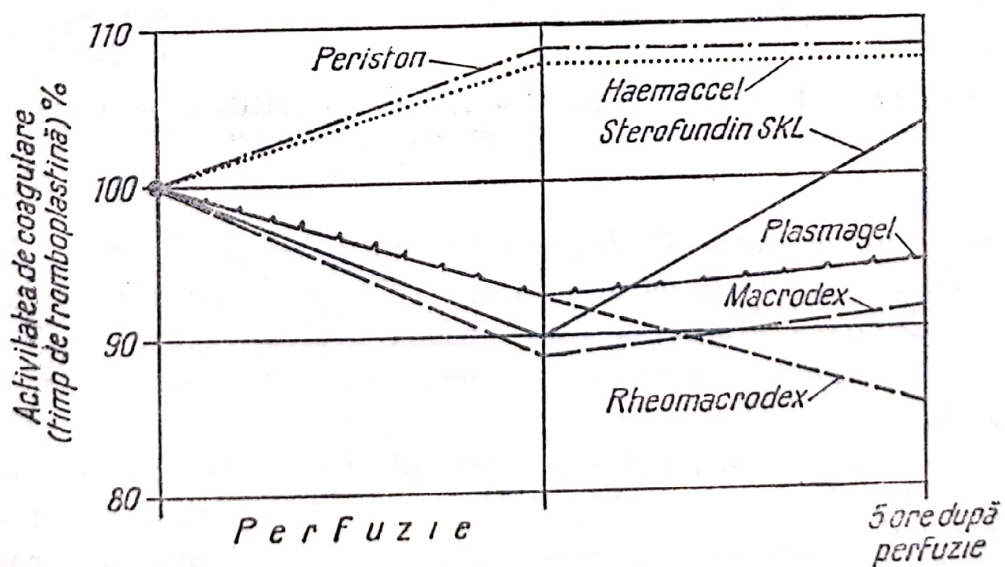


Fig. 42 — Modificările timpului de tromboplastină după perfuzarea a 1 000 ml diverși plasmexpanderi.

coasă a acestora, precum și eliberarea factorului plachetar 3, fenomene ce apar în cazul unei leziuni de inimă;

— dextranul acoperă cu un „film” subțire (*coating*) endoteliul vascular și elementele figurate ale sîngelui și în felul acesta scade activarea factorilor de contact care declanșează coagularea intrinsecă.

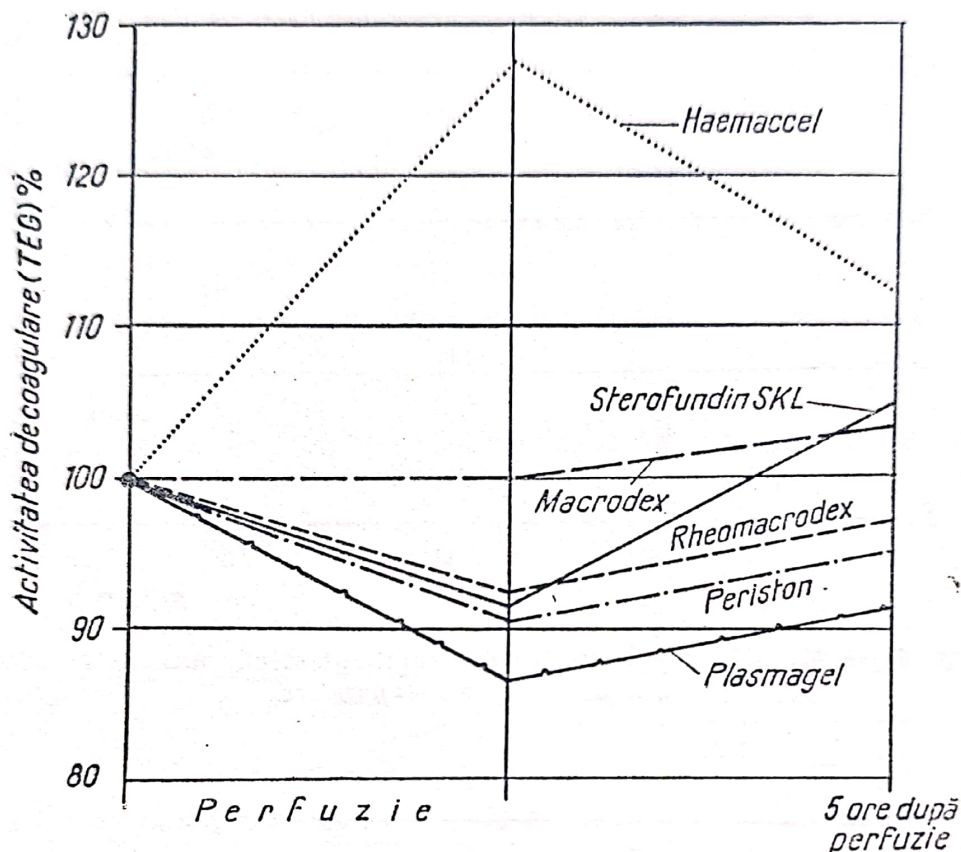


Fig. 43 — Modificări ale tromboelastogramei (TEG) după perfuzarea a 1 000 ml diverși plasmexpanderi.

Efectul antitrombotic al dextranului nu pare să fie legat deloc de efectul *volumexpander* și de ameliorare a fluxului sanguin pe care el îl realizează, deoarece albumina care posedă aceleași efecte de volum și flux nu previne apariția trombilor experimentali (Gruber — 1965, 1966, 1967, 1969).

Reducerea adezivității (*adhesiveness*) plachetare la oamenii perfuzați cu dextran (Bygdeman — 1966; Cronberg — 1966) pare să fie rezultatul modificării factorilor plasmatici. Este puțin probabil ca această scădere să fie rezultatul efectului dextranului pe receptorii reactivi ADP de pe suprafața trombocitelor.

Efectul antitrombotic al dextranului nu se însoțește de vreo modificare anormală a factorilor coagulării sau mecanismului coagulării (Eiken — 1961; Flotte — 1962), fapt considerat interesant și care pînă în prezent nu a primit vreo explicație pe deplin satisfăcătoare. Seegers și colab. (1955) cred că dextranul diminuează metamorfoza vîscoasă

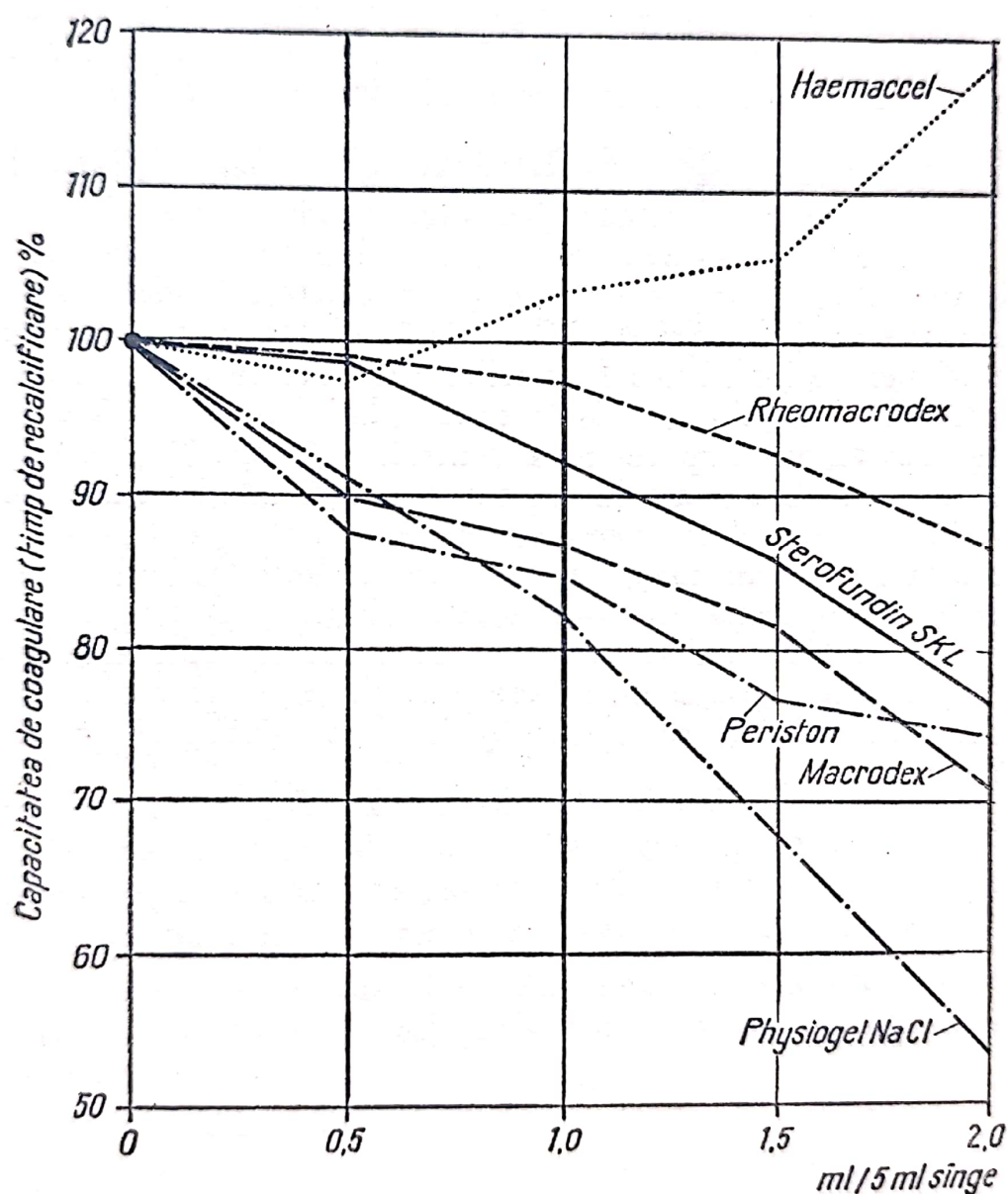


Fig. 44 — Modificările timpului de recalcificare cauzate de adăugarea de diverși plasmexpanderi.

dacă formarea trombinei apare numai în sistemul intrinsec, așa cum se întâmplă în tromboze. În cazul apariției trombinei în sistemul extrinsec (tromboplastină tisulară) efectul inhibitor al dextranului dispăre.

Dacă există o unanimitate de păreri că dextranul are un efect anti-trombotic, nu același lucru se întâmplă în ce privește care formă de dextran este mai bună în această privință: dextranul 70 sau 40. Nu există studii sistematice și aprofundate pe această temă. În general se acceptă că Macrodex-ul este mai eficient, fapt care se repercută în practica clinică printr-o folosire mai largă în profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice. Se recomandă 10—20 ml/kilocorp ca doză inițială de dextran 70 sau 40; 500—1 000 ml în 4—6 ore și apoi 500 ml i.v. în 4 ore, sau chiar mai lent, în fiecare zi până la dispariția simptomelor (Gruber — 1969).

În privința preparatelor de gelatină s-a observat că Haemaccel-ul posedă o activitate asemănătoare dextranilor. Haemaccel-ul — chiar în caz de injectare lentă — realizează o inhibiție surprinzător de mare a formării trombilor de aglutinare de tip plachetar. Modelul experimental corespunde unei folosiri de 500—1 500 ml Haemaccel la adultul de 70 kg. Acțiunea de inhibiție a formării cheagurilor se însoțește de o accelerare a fluxului sanguin ($\times 1,8$) în cazul administrării a 0,5 g Haemaccel/100 g animal, în timp ce după dextran (0,05 g/100 g animal) creșterea fluxului sanguin apare la scurt timp după administrarea *plasmexpander*-ului și este vizibilă la microscop.

Diferența de fluxuri sanguine, deși efectul antitrombotic este același, scoate în relief importanța scăderii adezivității plachetare în cazul dextranilor, care trebuie să fie foarte mare deoarece, teoretic, orice încetinire a fluxului sanguin duce la o creștere a tendinței la tromboză. În cazul Haemaccel-ului factorul decisiv în prevenirea trombozei este creșterea fluxului sanguin.

EFECTUL COLOIDOSMOTIC AL ÎNLOCUITORILOR DE PLASMĂ

Efectul de expansiune volemică al înlocuitorilor de plasmă se datorește activității coloidosmotice a acestor substanțe. După studiile clasice ale lui Starling, de o parte și de alta a membranei capilare acționează presiuni care în mod normal sînt în echilibru:

— din interiorul capilarului: presiunea sanguină capilară și presiunea coloidosmotică a plasmăi capilare;

— din afara capilarului: presiunea hidrostatică pericapilară și presiunea coloidosmotică a lichidului pericapilar.

Administrarea intravenoasă a înlocuitorului de plasmă (în cazul dextranilor, fenomenul este mai evident) face ca acest echilibru să fie perturbat prin creșterea presiunii coloidosmotice intracapilare. Apa din spațiul pericapilar trece în vas, restabilindu-se un nou echilibru.

Efectul coloidosmotic are drept exprimare practică efectul volemic, căruia trebuie să-i distingem cel puțin trei caracteristici de maximă importanță terapeutică:

- mărimea creșterii de volum;
- rapiditatea atingerii expansiunii volemice maxime;
- durata menținerii efectului.

Mărimea creșterii de volum este dictată de efectul coloidosmotic și de starea de hidratare a sectorului extracelular. Sub acest criteriu, dextranul 40 (Rheomacrodex) este pe primul loc (la 10 minute după administrarea a 500 ml se găsește o creștere de volum plasmatic de 900 ml; la 1 oră 700 ml; după 4—5 ore sub 400 ml).

Dextranul 70, soluție 6% (Macrodex), provoacă la 10 minute după administrare o creștere de volum plasmatic de aproximativ 750 ml, menținându-se în primele 3 ore la peste 550 ml.

Soluțiile de gelatină măresc volumul cu foarte puțin peste cantitatea injectată (540 ml), efect ce se menține aproximativ o oră, ajungând după 4 ore la 1/2 (tabelul XI).

Tabelul XI

Modificarea cantitativă și durata hipervolemiei în urma perfuzării unor plasmexpanderi

Plasmexpanderi	Cantitatea injectată (ml)	Creșterea volumului la 10 minute după sfârșitul perfuziei (ml)	Timpul de persistență (ore)	Timpul în care 50% din substanța perfuzată se mai află în plasmă (ore)
Dextran 40	500	920	3	6
Dextran 70	500	740	5	8
Gelatină	500	540	4	3

Când se perfuzează o soluție de dextran, lichidul interstițial este atras în circuitul vascular, rezultând o dilatare pasivă a capilarelor și presiunea interstițială patologic crescută, se poate normaliza.

Agregarea hematiilor este mai pronunțată la produsele de gelatină de mică greutate moleculară decât după întrebuințarea dextranilor. În rețeaua capilară și venoasă, viteza sîngelui este lentă, rezultând o creștere a vîscozității.

Agregarea și aglutinarea au un efect slab asupra „vîscozității relative aparente” a sîngelui, relațiile dintre presiune și debit fiind practic lineare la debite moderate.

Presiunea coloidosmotică poate influența rezistența din patul vascular. S-a constatat că dextranul 40 are crește slab vîscozitatea aparentă în comparație cu dextranul cu greutate moleculară foarte mare, cu toate că ambele soluții au o vîscozitate egală *in vitro* (H. C. Hint — 1964).

Viteza de sedimentare și vîscozitatea, după perfuzarea de dextran cu greutate moleculară mică (15 000) sînt ușor scăzute și puțin mărite după dextran 45 000. Cu dextranii de greutate moleculară mai ridicate, efectele sînt proporționale cu greutatea moleculară medie a dextranului folosit.

Există o concentrație critică pentru fiecare greutate moleculară, la care se observă o serioasă perturbare a circulației paracapilare, concentrație care diminuează pe măsura creșterii greutății moleculare. Pot apărea leziuni hipoxice, cu o frecvență și gravitate progresivă, în măsura gradului de agregare a hematiilor. Se sugerează că hematiile necirculante, agregate și sechestrate, se dezagregă sub influența dextranului 40.

Efectul de hemodiluție intră în discuție după perfuzarea de soluții macromoleculare. Vîscozitatea sanguină este esențial dirijată de gradul de hemodiluție, la care se adaugă proprietățile rheologice ale sîngelui și vîscozitatea plasmatică. Dextranii (mai ales Rheomacrodex-ul) și gelatinele scad vîscozitatea sanguină patologică. Deși vîscozitatea unei soluții de dextran 40 — 10% — este relativ mare, ea nu joacă un rol direct, deoarece dextranul perfuzat este diluat în organism.

Paralel cu aspectele coloidosmotice și rheologice, trebuie considerat cel de transport al oxigenului sanguin, care este de fapt elementul capital.

Vîscozitatea sanguină fiind o funcție exponențială a hematocritului, hemodiluția are o influență mult mai mare asupra debitului volum/minut decît asupra puterii de transport a oxigenului, care este o funcție lineară a hematocritului (capacitatea de transport a oxigenului este maximă la un hematocrit între 30 și 40).

În rezumat, efectele perfuziei unei soluții de dextran 40 și în mare măsură pentru dextran 70 și Marisang, sînt:

- hemodiluția intervine în toate sectoarele vasculare și vîscozitatea sanguină diminuează;

- la nivelul capilarelor, presiunea interstițială scade, presiunea intracapilară crește și aceste vase se dilată progresiv;

- frecarea între globule și endoteliul vascular se reduce;

- se pare că sectorul venos joacă rolul principal, observîndu-se o dilatare pasivă a venelor și punerea în circulație a hematiilor sechestrate;

- aceste procese frenează agregarea hematiilor;

- corolarul fiziologic care rezultă este o mai bună oxigenare a țesuturilor.

Importanța tulburărilor de vîscozitate, în diferite stări patologice sau metode terapeutice (stări de șoc, hipotermie, circulație extracorporeală, tromboembolii, chirurgie vasculară periferică) se dovedește a fi majoră, de aceea întrebuițarea dextranilor și a Marisang-ului își găsește aici indicația. Creșterea circulației sanguine, după întrebuițarea lor, este evidentă, cu valori între 40 și 140% pentru cel puțin 2 ore (soluția salină izotonică are un efect tranzitoriu, doar de 10 minute, ca și celelalte soluții electrolitice).

TRANSFUZIA MASIVĂ (COMPLICAȚII ȘI LIMITE)

Terapia intensivă cunoaște uneori necesitatea întrebuințării de mari cantități de sânge conservat pentru necesități vitale.

Considerentele definitorii ale transfuziei masive sînt destul de laxe, imprecis delimitate, dar țin de 2 factori: cantitatea de sânge administrată și viteza de perfuzare.

În general, se consideră transfuzie masivă, la adult, introducerea între 2 500—5 000 ml sânge, sau înlocuirea a jumătate sau în totalitate a masei sanguine a unui bolnav, în 24 de ore.

Alt criteriu ar fi administrarea de peste 50 ml/minut, în cantități ce depășesc 3 000 ml.

Sîngele introdus este un sânge nou, cu alte calități în raport cu sîngele pierdut de bolnav. În general trebuie ținut seama că este mai rece, acid, conține citrat de sodiu, are prea mult potasiu, este aproape lipsit de calciu ionizat și de factori de coagulare, iar plachetele sînt mult scăzute.

Efectele fiziopatologice ale transfuziei masive sînt multiple (ceea ce a determinat indicația ca o parte din volumul necesar să fie înlocuit cu dextrans sau soluții de gelatină).

A. *Efectele temperaturii sîngelui conservat.* Perfuzarea sîngelui rece determină o scădere progresivă a temperaturii primitorului, în funcție de temperatura sîngelui primit (între 4 și 10°C), viteza de administrare, masa corporală și suprafața bolnavului.

¹ Mărima cîmpului operator, deschiderea cavităților seroase (peritoneu, pleură), durata intervenției, temperatura sălii de operație accentuează de cele mai multe ori scăderea temperaturii.

Ca urmare va apare frisonul la bolnavul conștient sau în perioada postoperatorie, imediat după ieșirea din anestezie. Anestezia suprimă mij-

loacele de luptă contra pierderii căldurii prin reducerea termogenezei și accentuarea pierderii de căldură prin vasodilatație.

Rezultă modificări ale activității cardiace (tulburări de ritm până la fibrilație ventriculară), manifeste la o temperatură de 30—28°C. Microcirculația se încetinește și apare agregarea globulară, cu hipoxie-anoxie în țesuturi.

Se dezvoltă un dezechilibru acidobazic prin acidoză lactică, mecanismele de detoxifiere hepatică se reduc, organismul suportă greu medicamente și substanțe anestezice, chiar la doze uzuale.

B. *Efectele acidității sîngelui conservat* se adaugă de cele mai multe ori acidității metabolice existente în contextul stării de șoc, hipoxiei, stării de diluție.

Acidoza metabolică astfel accentuată are la rîndul ei o serie de consecințe:

- respiratorii (hiperventilație de compensare care poate duce la ameliorarea pH-ului sau, în condiții respiratorii deficitare se aprofundează starea de acidoză);

- circulatorii (acidoza diminuează inotropismul, deci implicit tensiunea arterială, și răspunsul vasoconstrictor la catecolamine);

- asupra sistemului nervos central [tulburările neurologice apar la valori de pH < 7,14, iar dacă bolnavul este sub anestezie, trezirea și decurarizarea sînt dificile (prin prelungirea efectului curarelor și barbituricelor)];

- metabolismul este afectat în mai multe puncte, mai ales prin modificări ale activității enzimelor care trebuie să acționeze în mediu acid; lipoliza indusă de catecolamine este inhibată;

- asupra coagulării acțiunea acidozei se manifestă prin apariția tulburărilor de coagulare, în sensul hipercoagulării și cu un al doilea aspect de coagulopatie de consum.

Dacă starea echilibrului acidobazic și sistemele tampon funcționează în plină capacitate, transfuzia masivă este tamponată, nu apare acidoza metabolică, iar prin metabolizarea citratului de sodiu cu formare de bicarbonați se poate ajunge la o alcaloză metabolică, eventual accentuată prin tentative de alcalinizare profilactică.

C. *Efectul citratului și al hipocalcemiei*. Calciul sanguin este inactivat de citrat. Excesul de citrat este periculos în cazurile cu hipotermie și insuficiență hepatică. Hipocalcemia trebuie corijată în vederea ameliorării debitului cardiac (vezi tabelul XII).

D. *Efectul hiperkaliemiei* devine periculos mai ales în insuficiența renală, în stările de șoc și în stările de acidoză. Aportul masiv și rapid de K⁺ prin sîngele conservat poate induce stop cardiac, mai ales cînd se asociază hipotermia și hipocalcemia. Se va reduce aportul de potasiu

din schema terapeutică, se va menține diureza, eventual se administrează glucoză hipertona cu insulină.

E. *Deficitul factorilor de coagulare* este reprezentat de deficitul Ca^{++} , reducerea numărului de plachete active și reducerea factorilor V și VIII. Pot apare tulburări de coagulare proporționale cu cantitatea de sânge conservat administrat, dar un fapt major rămâne deficitul de fibrinogen care se observă în astfel de cazuri, ceea ce necesită determinarea nivelului fibrinogenului și administrarea paralelă de fibrinogen.

F. *Riscurile de transmitere a unor factori infecțioși* cresc proporțional cu numărul flacoanelor de sânge transfuzate.

*

Pentru prevenirea efectelor transfuziei masive de sânge conservat trebuie luate o serie de măsuri care pot conferi o limită de siguranță:

- folosirea de sânge izogrup, de preferat recoltat cu mai puțin de 48 de ore în urmă (sau la 3 flacoane de sânge conservat, intercalat 1 flacon de sânge proaspăt);

- încălzirea sîngelui înaintea administrării, în flacon sau prin diferite mijloace în tubulatura prin care merge spre bolnav;

- adăugarea în schema terapeutică a clorurii de calciu sau a gluconatului de calciu, 1 g la fiecare litru de sânge administrat, soluții alcalinizante (45 mEq bicarbonat de sodiu pentru fiecare litru de sânge), glucoză 10% sau 20%, cu insulină;

- se recomandă administrarea de dextran 40, 500—1 000 ml, mai ales la bolnavii cu stare de șoc, hipotermie, pentru a combate agregarea plachetară și a hematiilor.

Introducerea în terapeutică a soluțiilor de dextran și gelatină pentru corectarea deficitului de volum sanguin a permis evitarea unora din efectele nefavorabile ale transfuziei masive de sânge conservat.

Cercetarea minuțioasă, experimentală și clinică, a limitelor posibilităților de hemodiluție a arătat că transportul oxigenului rămâne în parametri perfect acceptabili, chiar dacă în locul sîngelui pierdut se introduc soluții de dextran sau gelatină, pînă la o proporție de 30—50%.

S-au creat astfel principiile teoretice, verificate practic, astăzi curent intrate în terapeutică, a unor tehnici ce dau rezultate foarte bune:

- pierderile sanguine de pînă la 1 000 ml la adultul normal pot fi înlocuite cu dextrans sau gelatine;

- pierderile sanguine mai mari de 1 000 ml se înlocuiesc cu cantități egale de sânge și dextrans sau gelatine (uneori preponderent cu soluții macromoleculare, în funcție de starea clinică);

- în intervențiile chirurgicale în care se prevăd pierderi mari de volum sanguin s-au încercat metode ca: hemodiluția intențională hiper-

volemica (administrarea în prealabil de dextran pentru ca pierderile să intereseze un sânge cu un hematocrit scăzut); recoltarea prealabilă a unei cantități de 500—1 000 ml sânge, de la bolnavul care este pregătit pentru o intervenție planificată, în condiții de conservare (cu 24—48 de ore preoperator), volemia fiind refăcută cu soluții de dextran, iar sângele prelevat putând fi administrat bolnavului în momentul oportun intraoperator; pentru evitarea supraîncărcării cu aglutinine anti-A sau anti-B se poate injecta sânge deplasmaticizat (globule) în alternanță cu soluții de dextran.

UTILIZAREA SOLUȚIILOR MACROMOLECULARE (DEXTRANI ȘI MARISANG) ÎN SPECIALITĂȚILE: TERAPIE INTENSIVĂ, CHIRURGIE, TRAUMATOLOGIE, OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE, O.R.L.

Odată cu producerea acestor soluții, utilizarea lor a crescut vertiginos, cercetările s-au aprofundat, experimentările pe animale s-au înmulțit, iar diferite concluzii clinice au determinat apariția multor lucrări care precizează indicațiile, posologia etc. Bolnavii cu afecțiuni din aceste specialități, bolnavii în stare de șoc — hemoragic, traumatic, toxicoseptic, anafilactic etc. — beneficiază din plin de aceste produse. Cu mici excepții șocul se manifestă prin insuficiență circulatorie acută, ceea ce denotă o neconcordanță între conținut și conținător, între capacitatea vaselor și volumul circulant; insuficiența circulatorie acută se datorește, cel mai frecvent — total sau parțial — hipovolemiei. Este logic deci ca în aproape toate cazurile de acest fel, mai ales în urgențe, primul gest terapeutic să fie umplerea vasculară, care se efectua — încă de curînd — cu sînge, plasmă, soluții glucozate sau saline și diferiți alți substituenți.

În prezent categoria cea mai folosită o constituie soluțiile macromoleculare (dextranii sau Marisang), sîngele menținîndu-și indicația majoră în hemoragii mari sau prelungite, cu anemii severe, cu hematocrit periculos de scăzut.

Folosirea soluțiilor moleculare în stările de șoc, în special hipovolemic, se bazează pe mai multe criterii și anume:

- efectul de *plasmexpander*, de creștere a volumului plasmatic;
- îmbunătățirea fluxului sanguin;
- efectul asupra oxigenării tisulare;
- efect antitrombotic;
- efect asupra vîscozității.

Tabelul XII

Unele determinări în singele conservat, în raport cu valorile normale (după Gauthier-Lafaye, J. Otteni)

	Singe conservat	Valori normale
pH	6,4—6,6	7,40
pCO ₂ (mmHg)	120—220	40
B.S. (mEq/l)	5	22—26
pO ₂ (mmHg)	8—10	98
Sat. O ₂ %	35	98
Ht	37—40	45
P (g %)	7,3	7—8
Cl ⁻ (mEq/l)	70	100
Na ⁺ (mEq/l)	150—180	140
K ⁺ (mEq/l)	7—23	5
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	0,5—3	5
Acid citric	6—11	0,15
Lactat	5,65	1,3
Piruvat	0,22	0,07
Amoniac (mEq/l)	700	50
Trombocyte (mm ³)	0	250 000
Factor VIII (%)	50	100
Factor V (%)	50	100

Hipovolemiiile acute se tratează cu aceste soluții cu prioritate, chiar în cazul unei hemoragii masive, din cauza rapidității cu care pot fi efectuate administrările, fără întârzierile necesitate de determinările de grup sanguin sau proba de compatibilitate directă, ceea ce am constatat și noi în marile urgențe, în cazul afluxului mare de răniți cu ocazia unor calamități naturale, catastrofe etc.

Pentru a corespunde în cea mai mare măsură exigențelor de creștere a volumului plasmatic, o soluție *plasmexpander* depinde de valoarea sa oncotică, de greutatea sa moleculară și de concentrația sa în substanță coloidală. Aceasta determină pe unii cercetători, și credem că în mod justificat, să considere că valoarea produsului trebuie apreciată în raport cu cantitatea de coloid care rămâne în torentul sanguin și nu cu cantitatea globală a soluției perfuzate.

În ceea ce privește creșterea volumului plasmatic se pare că se obține în mai mare măsură cu dextransi, deoarece leagă o cantitate mai mare de apă, sustrasă din cantitatea de apă interstițială.

Astfel soluția Marisang care la 1 l conține 35 g substanță coloidală va lega 1 750 ml apă. Soluțiile cu dextransi conțin 60—70 g substanță și vor lega 1 500 ml de apă, iar cei de tip 40 care au 100 g substanță coloidală vor lega 2 900 ml de apă.

Avantajul de *plasmexpander* mai evident pentru dextrani, este anulat în parte prin deshidratarea celulară pe care o produce sustrăgînd apă din sectorul interstițial și celular.

Datele reproduse în tabelul III subliniază că dextranul 40 are o eficiență mare și rapidă în creșterea volumului circulant.

Marisang-ul produce o creștere de volum mai mică și cu o durată mai scurtă. Faptul că poate fi administrat în cantități mai mari de 1 000—1 500, compensează într-o oarecare măsură factorii mai puțin avantajoși decît ai dextranilor. Această calitate poate fi folosită în special în șocul provocat de substanțe toxice (intoxicații acute), deoarece gelatina forțează diureza și evită supraîncărcarea lichidiană.

În cazurile în care hipovolemia este redusă și înlocuirile nu necesită cantități mari de lichide este indiferent ce substanță se administrează (dacă nu sînt alte indicații sau contraindicații).

Îmbunătățirea fluxului circulator a constituit o cercetare pe scară largă; constatările asupra produsului cel mai eficient în acest sens sînt contradictorii, însă rămîne stabilit că atît dextranii cît și gelatina îmbunătățesc acest element, prin însăși reglarea hemodinamicii. La ambele produse se constată o creștere a debitului cardiac și o scădere a rezistenței sistemice ca urmare logică a restabilirii hemodinamicii, ceea ce a determinat să se afirme că numai prin obținerea acestor rezultate s-au rezolvat favorabil unele forme de șoc, de exemplu cel anafilactic și s-a ameliorat prognosticul șocurilor endotoxice.

Unii adepți ai dextranilor susțin că superioritatea acestor produși în acest domeniu se bazează și pe faptul că ei împiedică agregarea globulelor roșii, pe cînd gelatinele o influențează foarte puțin.

Ambele soluții produc hemodiluție, scăzînd vîscozitatea sanguină atît de nedorită în stările de șoc.

De asemenea se ameliorează puterea de transport a oxigenului, știut fiind că aceasta atinge maximum la un hematocrit în jur de 30. Se pare că din acest punct de vedere dextranul 40 are o acțiune de intensificare în plus a oxigenării țesuturilor și prin dilatarea venulelor, cu eliberare de hematii în circulație, hematii care erau sechestrate în anumite vase.

Am arătat acțiunea antitrombotică, mai evidentă la dextrani, cît și acțiunea asupra vîscozității sîngelui.

Vom mai menționa și unele dezavantaje ale acestor substanțe care sînt mai evidente la soluțiile de dextrani și anume cele care se referă la efectele asupra coagulării, a contraindicării în insuficiența renală acută, precum și reacțiile adverse în sensul producerii fenomenelor anafilactice. Se remarcă, este adevărat destul de rar, cazuri întîlnite și de noi, de prăbușire tensională, cauza fiind uneori greu de determinat, fie că bolnavul

este într-o hemodinamică instabilă, fie că se află sub anestezie. Dificultatea rezidă chiar în faptul că împotriva așteptărilor noastre, în loc de redresare sau menținere a tensiunii arteriale, aceasta scade. Cazurile citate de literatură și cele observate de noi par a fi mai frecvente atunci când dextranii sînt administrați în scop profilactic. Este bine însă ca orice practician care utilizează aceste substanțe să se gîndească la posibilitatea apariției unor atare efecte secundare.

În concluzie, putem afirma că la bolnavii chirurgicali ambele soluții sînt bune, rămînînd ca practicianul să aleagă în funcție de natura sindromului, de starea bolnavului, de rezervele de sînge etc. Într-o hemoragie medie, în care s-a efectuat hemostaza, se pot folosi ambele soluții. În cazul unei hemoragii mai mari, fără hemostază sau cu una precară, unde vom fi obligați a administra soluții coloidale într-o cantitate ce depășește 1 500 ml, vom folosi Marisang-ul. De asemenea, la bolnavi în șoc hemoragic, în iminență de instalare a unor insuficiențe renale, vom evita administrarea dextranilor, preferînd Marisang-ul. Cînd nu există asemenea impedimente și dorim o redresare volemică rapidă și prelungită vom prefera dextranii, cel 70 cînd nu avem riscul complicațiilor tromboembolice, cel 40 în stările de șoc prelungit, în vederea îmbunătățirii fluxului circulator.

HEMODILUȚIA CU SOLUȚII COLOIDALE

Leziunea tisulară este urmată de obicei de o creștere a agregării elementelor figurate și a vîscozității sanguine care au drept rezultat stază și scăderea perfuziei sanguine. Compensarea apare sub forma anemiei zonei lezate, anemie care în mare este proporțională cu gradul lezării tisulare și care este rezultatul hemolizei hematiilor agregate și aflate în stază. Anemia trebuie considerată ca un răspuns normal față de leziune-injurie, în scopul compensării vîscozității sanguine crescute și a menținerii unei perfuzii tisulare adecvate (Gellin — 1956, 1970; Borgström — 1959). „Natura folosește hemoliza pentru a produce hemodiluție în scopurile unui flux sanguin“ (Gelin și H. Jansen — 1957). La existența acestei realități — exprimată lapidar în cele de mai sus — se adaugă numeroase experimente clinice și pe animale avînd drept scop studierea amănunțită a efectelor hemodiluției.

Concluziile la care s-a ajuns sînt destul de ferme: hemodiluția în anumite condiții are efecte beneficiare pentru organism (efect rheologic de scădere a vîscozității sanguine; efect hemodinamic de asigurare a unei perfuzii tisulare mai bine distribuită — uniform distribuită; efect anti-trombotic de scădere a fenomenelor de tromboembolism) (R. Vela — 1975).

Ca atare, în practica medicală actuală hemodiluția își face loc sub forma diverselor indicații și modalități de realizare și folosire: preoperator, intra- sau postoperator, în policitemie, hemodiluție moderată sau severă etc.

În cele ce urmează vom încerca să prezentăm pe scurt asemenea utilizări clinice ale hemodiluției.

Hemodiluția preoperatorie (H.D.P.) se poate realiza în diverse grade: moderată sau severă, la intervale și ritmuri diferite, acută sau sub-acută, imediat preoperator sau cu 2—3 zile înainte de operație.

Scopul hemodiluției preoperatorii acute este de-a evita sau scădea administrarea de sânge omolog, prin utilizarea sîngelui autolog colectat în timpul realizării hemodiluției (Klövekorn și alții — 1974, 1975; K. Peter și alții — 1975; Bauer — 1974; Laver — 1972; Ochsner — 1973). În majoritatea procedurilor chirurgicale electiv, cantitatea medie de sânge pierdută se situează între 1 000—2 000 ml, fapt care impune transfuzia de sânge intra- și postoperator. Asemenea intervenții chirurgicale — proteză de șold, operații mari pe torace sau abdomen (rezeckțiile pulmonare sau hepatice) — constituie indicații pentru H.D.P. Cu atît mai mult cînd coexistă și o policitemie (Klövekorn — 1974; Lewis — 1972; Mesmer — 1972; Sunder-Plassman — 1971).

Contraindicațiile absolute ale H.D.P. sînt constituite de anemia preexistentă, insuficiența cardiacă, cardiopatia cronică ischemică. Explicația este dată de scăderea capacității O_2 a sîngelui în H.D.P. la niveluri periculoase în cazul anemiei preexistente, ca și de limitarea creșterii debitului cardiac — mecanism compensator principal în H.D.P. — în situația unei afecțiuni cardiace actuale sau potențiale.

Bolnavii cu emfizem pulmonar sau afecțiuni pulmonare obstructive constituie contraindicații relative ale H.D.P., ca urmare a faptului că oxigenarea sîngelui poate fi diminuată periculos. Se mai adaugă hipovolemia preexistentă, nou-născuții și vîrstnicii (K. Peter și alții — 1975).

Tehnica propriu-zisă de realizare a H.D.P. este relativ simplă, bazîndu-se pe principiul normovolemiei: cantitatea de sânge extras este reînlocuită cu o cantitate de soluție coloidală care să mențină un volum intravascular normal, pe o durată de timp cît mai lungă.

Redăm tehnica folosită de către W. P. Klövekorn și alții (1975): după inducerea anesteziei, imediat înainte de începerea operației, se extrag 1 500—2 000 ml sânge venos în 20—30 minute; sîngele este colectat în saci Fenwal care conțin ACD și păstrat la T° camerei; cantitatea de sânge extrasă este reînlocuită prin perfuzarea simultană a unei soluții de albumină 5%, în cantitate isovolemică; în acest fel volumul sanguin circulant este păstrat constant: „scăderea masei eritrocitare este compensată de creșterea volumului plasmatic“.

Peter și alții (1975) extrag 1 500—2 000 ml sânge pe cale arterială prin puncția arterei radiale — metoda folosește și la determinarea TA pe cale sîngerîndă — în circa 30 minute. Prin intermediul a 2 vene mari se perfuzează o cantitate izovolemică de diluent, pînă ce hematocritul atinge 28%. Sîngele extras este colectat în saci Fenwall ACD. Ca soluții de diluție s-au folosit: albumină umană 5% (AU) pură, fără globuline, în soluție 0,9% NaCl; dextran 60 (Macrodex 6%); dextran 60 + AU 5% în raport 1 : 1,4; amidon (Plasmasteril) + AU 5% în raport 1 : 1.

H.D.P. folosită în mod obișnuit este de fapt o hemodiluție acută moderată în care scăderea hematocritului atinge valori de 28—30%. Volumul sanguin circulant trebuie păstrat normal prin perfuzarea de soluție coloidală — dextran 70 sau 40, Marisang sau altă soluție de gelatină. Se mai poate adăuga albumină umană, soluții electrolitice sau glucozate, acestea în funcție de o serie de valori ale unor parametri biologici (a se vedea mai departe), ca și de preferințele echipei anestezist-chirurg. H.D.P. acută poate fi tolerată numai în condițiile unui volum sanguin circulant constant (Klövekorn — 1974; Messmer — 1973; Sunder-Plassman — 1972). În situația unei hipovolemii debitul cardiac nu poate crește adecvat și astfel capacitatea de transport a O_2 scade (Watkins — 1972). Extracția O_2 crește și pO_2 venos central scade. În asemenea condiții probabilitatea unei hipoxii tisulare este mare. Concluzia care se impune este că H.D.P. acută trebuie să fie făcută numai cu soluții coloidale care să aibă sigur un efect de volum (Sunder-Plassman — 1972). Când se folosesc cantități mai mari de soluții electrolitice trebuie bine cunoscut faptul că aceste soluții nu pot menține normovolemia pe o perioadă lungă de timp și în plus pot afecta funcția pulmonară prin creșterea conținutului pulmonar de apă (Lowenstein — 1975).

Problema alegerii soluției coloidale — albumină, dextran 70—40 sau Marisang — pare să fie condiționată de mai multe categorii de fapte.

În primul rând ne referim la efectele soluției coloidale asupra organismului:

- mărimea efectului de volum în sensul capacității de legare a apei și a efectului de *plasmexpander* (preparatele de dextran 70 și 40 au un efect real de *plasmexpander* comparativ cu soluțiile de gelatină — Haemaccel, Plasmagel, Marisang; în plus, nu trebuie uitat că Rheomacrodex-ul are efectul de *plasmexpander* cel mai puternic, efect pe care îl realizează prin deshidratarea spațiului extravascular);

- durata perioadei de retenție intravasculară care este mai scurtă pentru preparatele de gelatină (Marisang), comparativ cu cele de dextran (Messmer — 1975); preparatele de gelatină nu sînt potrivite pentru H.D.P. extremă isovolemică deoarece au o viață intravasculară redusă; o durată de viață intravasculară mai scurtă înseamnă un efect de diluție mai mic; în schimb o retenție intravasculară crescută așa cum este cazul cu dextranul 70 poate predispute la supraîncărcare cardiocirculatorie, cu consecințe neplăcute în cazul bolnavilor cu rezervă cardiopulmonară redusă;

- efectele asupra hemostazei și coagulării, cunoscută fiind relativa inocuitate a preparatelor de gelatină (Marisang) comparativ cu cele de dextran (dextran 70—40) în această privință; în final se poate exemplifica cu părerea lui Peter și colab. (1973): „folosirea dextranului și a amidonului pur pentru H.D.P. ar fi limitată de către cantitatea totală perfuzată

ca urmare a efectului asupra coagulării sanguine; noi credem că o combinație a albuminei umane cu dextransi sau amidon este în mod deosebit potrivită”;

— bilanțul clinic și al investigațiilor paraclinice ale bolnavului; de exemplu, în caz că există o tulburare de coagulare oricât de minoră, sau o funcție renală îndoielnică se preferă o soluție de gelatină (Marisang); o stare de hidratare îndoielnică trebuie să ne facă să ne abținem de la folosirea Rheomacrodex-ului care are un efect puternic deshidratant;

— preferințele echipei anestezist-chirurg, care cuprind obișnuința (experiența) de a administra anestezice la un anemic și de a opera pe țesuturi anemice; în fond problema este de a accepta un concept cu tot corolarul său teoretic și practic, cu toate consecințele sale imediate și la distanță, de a-l adapta la practica personală de zi cu zi.

Amploarea H.D.P. este determinată de datele culese din experimentele clinice și pe animale. Creșterea compensatorie a debitului cardiac menține sau chiar crește capacitatea de transport a O_2 (debit cardiac $\times$ capacitatea O_2) în prezența scăderii hemoglobinei circulante, atingând un maximum pentru hematocritul de o valoare în jur de 30% (Hb=10 g%). Laks (1973) a arătat că în H.D.P. acută, la om, capacitatea maximă de transport O_2 atinge valoarea de 106%, față de control, la o valoare de 30% pentru hematocrit. Când $Ht \leq 20$ capacitatea de transport O_2 scade sub valorile de control (Messmer — 1974; Sunder-Plassman — 1971).

Concluzia practică este că în H.D.P. acută scăderea hematocritului să se situeze în jurul valorii de 30% și în nici un caz să nu atingă valori sub 20%. De altminteri și efectul de scădere a vîscozității sanguine al hemodiluției atinge valoarea maximă la aceeași valoare de 30% a hematocritului (Messmer — 1972, 1973; Sunder-Plassman — 1971).

Sîngele extras este reintrodus fie intraoperator (în diferite momente) fie în perioada postoperatorie. Momentul cînd se face transfuzia sîngelui autolog este dictat de evoluția Ht — determinat seriat — care nu trebuie să scadă sub 20%, sau de apariția unei sîngerări care duce la scăderea TA și creșterea frecvenței pulsului.

Realizarea H.D.P. în condiții sigure necesită o monitorizare atentă a bolnavului, pe toată durata procedurii. Aceasta presupune urmărirea dinamică a următorilor parametri: tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală, frecvența cardiacă, concentrația hemoglobinei și a hematocritului, diureza orară (sau chiar minutată). În anumite condiții — ale bolnavului sau în scop de studiu — se mai determină: E.A.B. arterial și venos central; gazele sanguine (arterial și venos central); curba de disociere a HbO_2 ; E.C.G.; concentrația 2,3 difosfogliceratului; concentrația fibrinogenului; numărul trombocitelor; teste de coagulare și vîscozitate

sanguină; presiunea coloidosmotică; debitul cardiac; volum sanguin. Toate măsurătorile trebuie să fie făcute imediat înainte de H.D.P., în timpul și la sfârșitul ei, la sfârșitul operației (Klöverkorn și colab. — 1975).

Hemodiluția moderată preoperatorie, fără extragere de sânge, se realizează prin administrarea intravenoasă înainte de începerea operației a unei anumite cantități (500—1 000 ml) de diferite soluții: glucoză, electrolitică, coloidală. De exemplu, Gellin (1975) a folosit câte 500 ml din una din următoarele soluții: glucoză, dextran 40, dextran 70. Rezultatele obținute au fost dintre cele mai favorabile: mortalitatea și frecvența complicațiilor tromboembolice a scăzut. Efectul pare a fi mai mare în cazul dextranului 40. Oricum, se conchide că *hemodiluția moderată în practica chirurgicală electivă, nu este numai justificată dar chiar recomandată.*

O asemenea tehnică presupune inițial administrarea intravenoasă preoperatorie a unei cantități de fluide, cel mai frecvent o soluție coloidală — dextran 70 sau 40, Marisang sau o altă soluție de gelatină. Urmează ca intraoperator, sau postoperator, să se transfuzeze sânge numai în funcție de evoluția clinică și a datelor de laborator: amplexarea pierderii de sânge prin actul operator; capacitatea de compensare hemodinamică, modificările TA și ale frecvenței cardiace; scăderea hematocritului și hemoglobinei să nu depășească limitele anterior citate ($Ht < 20\%$).

Un fapt important în această tehnică de H.D., care constituie în același timp și o cauză de limitare a indicațiilor ei, este constituit de volumul intravascular preoperator, ca și de capacitatea funcțională cardiopulmonară a bolnavului. O asemenea tehnică se face în condiții de normovolemie intravasculară. Bolnavii care prezintă o rezervă funcțională cardiopulmonară redusă nu sînt candidați potriviți pentru această tehnică, existînd pericolul potențial al precipitării unei insuficiențe cardiopulmonare.

Metoda fără extragere de sânge necesită o urmărire atentă, dinamică, a stării clinicobiologice a bolnavului, accentul fiind pus pe prevenirea unei supraîncărcări brutale mari și acute cardiopulmonare.

Hemodiluția intraoperatorie (H.D.O.) constă din administrarea preoperatorie a unei soluții coloidale — dextrani sau gelatine — în loc de sânge, în limitele impuse de modificările hemoglobinei și hematocritului descrise anterior. Astfel R. Vela (1975) folosește dextran 70 sau 40 în soluție salină și pentru a preveni deshidratarea — consecință a proprietăților hiperoncotice a soluțiilor coloidale — a administrat simultan și soluții electrolitice și de glucoză. Administrarea soluției coloidale începe o dată cu operația, iar cantitatea și ritmul de perfuzie este în funcție de pierderile de sânge, TA, PVC și alți parametri (menționați la H.D.P.) care pot fi urmăriți în funcție de facilitățile și condițiile locale. În mo-

mentul în care s-au perfuzat 1 000 ml soluție coloidală se determină valorile hemoglobinei și hematocritului sîngelui circulant, scopul fiind de a ne situa în jurul a 10 g% pentru Hb și 30% pentru Ht. Necesitatea, în continuare, de menținere a volumului sanguin circulant se va realiza fie prin administrare de sînge — dacă Hb și Ht au scăzut sub valorile mai sus citate — fie prin perfuzarea în continuare de soluție coloidală — pînă la maximum 1 500 ml în total — dacă Hb și Ht nu au scăzut la valorile menționate anterior.

Hemodiluția extremă (H.D.E.), însoțită de O₂ hiperbar sau hipotermie profundă, s-a folosit mai de mult în scopul creșterii duratei opririi circulatorii în chirurgia cardiacă (Boerema și colab. — 1960; Richard și colab. — 1963) și mai recent a fost introdusă în arsenalul terapeutic al insuficienței hepatice acute (Klebanoff și Phillips — 1969; Klebanoff și colab. — 1972; Norman și colab. — 1976).

Într-o H.D.E. hematocritul este scăzut sub valori de 15%, ca urmare a folosirii ca volum primar pentru perfuzia i. v. peroperatorie a unei soluții fără proteine: polielectrolitică — de obicei Ringer lactat, cu sau fără glucoză, — iar dintre soluțiile coloidale se pare că cele de gelatină s-au dovedit a fi mai adecvate. De exemplu, în studiul său, Leutschardt (1969) consideră Haemaccel-ul ca cea mai potrivită soluție în cursul circulației extracorporeale. În lotul la care s-a utilizat Haemaccel diureza postoperatorie a fost excelentă la toți bolnavii, greutatea specifică a urinei nedepășind 1025—1030, consecință a eliminării rapide în perioada postoperatorie.

Hemodiluția în policitemie. Afecțiunile pulmonare hipoxice se însoțesc de o creștere a volumului circulant, dar în special a volumului eritrocitar, rezultatul fiind creșterea hematocritului (Harrison — 1973). În unele forme de insuficiență cardiacă congestivă, deși volumul eritrocitar este crescut, hematocritul înregistrează valori normale sau reduse ca urmare a creșterii mai mari a volumului plasmatic (Tattersfield și colab. — 1972). În condițiile tratamentului cu diuretice volumul plasmatic scade și astfel hematocritul crește mai mult sau mai puțin, în funcție de policitemia preexistentă.

Creșterea hematocritului are drept consecințe creșterea vîscozității sanguine și prin aceasta se produce o creștere exponențială a rezistenței periferice globale (Dormandy — 1970). Fluxul sanguin în microcirculație este redistribuit, deoarece vîscozitatea sanguină variază cu calibrul vasului. Apare o limitare a aprovizionării eficiente cu O₂ la nivelul microcirculației (Castle și Jandle — 1966) și o creștere a $\dot{W}$ cardiac, care la rîndul lui necesită un consum O₂ crescut. În timpul efortului, la policitemici, ca urmare a limitării captării O₂ la nivel peri-

feric, sînt întrunite toate condițiile pentru dezvoltarea unei acidoze metabolice.

Concluzia terapeutică care se impune din cele discutate anterior este de scădere a hematocritului prin utilizarea tehnicii de exsanguinotransfuzie izovolemică (Gregory — 1971). Tehnica este relativ simplă (Saumarez și colab.) ca principiu. Se extrage o anumită cantitate de sînge pe cale arterială și simultan se perfuzează intravenos dextran 40 în soluție salină, în cantitate de $\frac{2}{3}$ din volumul de sînge extras. Într-o altă variantă se poate perfuza intravenos un volum egal cu cel al sîngelui extras, din amestecul izooncotic de dextran 40 și soluție Hartmann.

După exsanguinotransfuzie se permite o ingestie orală crescută de fluide, în scopul asigurării unei diureze mari.

Cantitatea de sînge care este extrasă trebuie să fie calculată pentru a se obține scăderea necesară a hematocritului. Un asemenea calcul se bazează pe determinarea inițială a volumului plasmatic (de exemplu cu albastru Evans) și ulterior pe baza hematocritului și a volumului eritocitar și sanguin total.

Scăderea hematocritului are drept rezultat o scădere a vîscozității sanguine în microcirculație, o reducere a rezistenței periferice și în final o ameliorare a fluxului sanguin tisular (Dormandy — 1970; Replogle și Merrill — 1970), consecințe ale creșterii debitului cardiac. Rezultatul final va fi o mai bună aprovizionare cu O_2 a țesuturilor.

INDICAȚII TERAPEUTICE ÎN TULBURĂRI CIRCULATORII VENOASE ȘI ARTERIALE

Un domeniu larg în care soluțiile de dextran își găsesc întrebuințarea este cel al prevenirii și tratamentului *flebitelor, tromboflebitelor, tromboemboliilor postoperatorii*.

Tromboza venoasă și embolia pulmonară constituie complicații curente ale fazei postoperatorii, uneori marcând grav evoluția, culminând cu sfârșitul letal.

Frecvența tromboemboliei postoperatorii este foarte variată, fapt care ține de metodele întrebuințate în cercetarea de laborator, modul de diagnosticare clinică și paraclinică.

Singură, diagnosticarea clinică a unei tromboembolii este de multe ori înșelătoare, mai ales în sensul subestimării frecvenței și gravității. Mai mult de jumătate din cazurile care prezintă în evoluția postoperatorie drept complicație o tromboembolie, rămâne fără răsunet evident în simptomatologia clinică. Studiile flebografice sînt mai concludente și măresc mult incidența.

Se consideră că apariția tromboemboliei postoperatorii este mai frecventă la bolnavii cu fracturi de col femural (pînă la 40—60%). În chirurgia generală se poate sconta pe o incidență între 15—35%, cifre care par alarmante dacă se are în vedere numai diagnosticul clinic. Existența trombilor „discreți clinic” capătă o importanță reală, cu gravitate progresivă, pînă la embolia pulmonară fatală.

Embolia pulmonară, în marea majoritate a cazurilor, survine fără nici un semn premonitor de tromboză (unii autori consideră că doar în 10% din aceste cazuri a existat o simptomatologie tromboflebitică anterioară accidentului).



În afara complicațiilor acute, manifeste, printre complicațiile tardive se poate considera și tromboza venoasă care distruge valvele venoase, fapt care antrenează mult mai târziu o insuficiență venoasă progresivă, mergînd pînă la ulcere tegumentare ale membrelor inferioare.

Dintre studiile efectuate, cele asupra dextranului 40 sînt cele mai concludente și-l recomandă în principal față de celelalte soluții macromoleculare.

Perfuzia intravenoasă de dextran 40 conduce la o creștere constantă a circulației în marile trunchiuri venoase ale circulației sistemice și ale circulației portale.

Acest fapt poate fi pus în relație cu o creștere a volumului circulant, cu o diminuare a agregării hematiilor în microcirculație și cu creșterea circulației capilare.

La subiectul normovolemic, creșterea debitului în vena femurală, poate fi de 40—47%. La hipovolemici (cu o pierdere de cca 1,5% din greutatea corporeală) creșterea atinge 128% în raport cu martorul.

Debitul în vena portă crește cu pînă la 62% și cu mult mai mult în cazul existenței unui șunt portocav.

În condiții clinice sau experimentale asemănătoare folosirea sîngelui sau a soluției saline izotonice nu determină creșterea debitului.

Efectul antitrombotic al dextranului este atribuit pe de o parte modificărilor mecanismelor de coagulare sanguină, dar poate fi luată în considerație și acțiunea de modificare a suprafeței interne a vaselor, la care moleculele de dextran aderă. Această aderență ar fi preferențială la nivelul unor eventuale leziuni ale peretelui.

Experimentări cu dextran marcat (^{14}C) arată că acesta aderă, *in vivo*, la hematiile circulante, ca și la suprafața intimei arteriale. Așezarea moleculelor de dextran la suprafața intimei vaselor s-ar datora mai degrabă unei legături fizice (prin hidrogen), decît unei legături chimice. Această peliculă moleculară dextranică, ar putea constitui un obstacol pentru ca factorii coagulării să nu mai atingă un prag critic de concentrare și ar izola sau ar anula potențialele trombogene pozitive ale peretelui care declanșează coagularea.

La bolnavii cu fracturi importante, grave, bolnavi cu risc crescut de tromboembolii, urmărirea numărului de trombocite, aglutinarea plachetară, fibrinogenul plasmatic și alte teste de coagulare, arată că administrarea dextranului 40 și 70 face ca numărul plachetelor să rămîna constant (la martor crește cu 30%), ca și aglutinarea lor.

Mecanismul de acțiune, în relație cu cele arătate mai sus, ar fi, prin supoziție, acela că dextranii diminuează adezivitatea plachetară, acționînd astfel în stadiul cel mai precoce al formării trombusului.

Dextranii (40 sau 70) reduc riscul de tromboză și spre deosebire de anticoagulante la doze lipsite de riscuri.

În tromboflebita acută, în afara simptomatologiei clinice, curente, explorări de laborator arată modificări ale $p\text{CO}_2$ și ale pH-ului sanguin venos, care sugerează că ocluzia venoasă întinsă diminuează consumul de oxigen, $p\text{CO}_2$ și alcalinizează circuitul venos. Ar părea că șunturile arteriovenulare se deschid și permit sîngelui să evite capilarele.

Terapia cu dextran inversează procesul și ameliorează circulația, bineînțeles nu în cazurile în care sînt obstruate venulele și venele mari.

Întrebuințarea dextranului 40, în insuficiența venoasă cu ulcer varicos, este bazată pe acțiunea de a stabiliza hematiile și plachetele, prin care prevenim fenomenul de *sludge* sau tromboza capilară și de refacere a potențialului electric normal la nivelul leziunilor de endovenă sau arteriolare, cu ameliorarea circulației. Se înlătură cel puțin două din cauzele principale ale ulcerării: staza venoasă și deficitara perfuzie tisulară locală.

Intraoperator, fluxul sanguin este radical modificat în sensul unei reduceri și redistribuiri. Fluxul din vena iliacă externă scade cu 50% în condițiile anesteziei generale, iar majoritatea venelor mai ales cele superficiale sînt excluse din circulație. Consecințele directe alcătuiesc predispoziția la formarea de trombuși, în timpul și după intervenția chirurgicală.

Dextranul (40 sau 70) perfuzat intraoperator și postoperator, normalizează fluxul în membre, acționînd profilactic asupra trombogenezei.

Modul de influențare asupra formării trombușilor, de către dextran, este multiplu și în diferite planuri ce pot fi rezumate astfel:

- dextranii perfuzați reduc inducerea agregării plachetelor de către adenoindifosfat;
- reduc efectele activatoare ale trombinei asupra plachetelor;
- împiedică formarea trombusului alb la locul injuriei peretelui vascular;
- cresc fluxul sanguin în vene;
- opresc creșterea, în postoperator, a fibrogenului plasmatic;
- alterează structura și stabilitatea fibrinei, facilitînd fibrinoliza normală.

Cu toate acestea, dozele uzuale de dextran 40 sau 70 nu inhibă mecanismul coagulării, deci dextranul nu trebuie privit ca anticoagulant.

În prevenirea și tratamentul trombozelor postoperatorii, posibilitățile terapeutice sînt reduse la:

- mobilizarea precoce, care așa cum se poate efectua, rămîne practic insuficientă, mai ales că mulți trombuși se formează încă din timpul intervenției;
- anticoagulantele sînt active, dar se însoțesc de unele inconveniente practice (determinări de laborator repetate, complicații hemoragice);
- tratamentul cu dextrans este eficient și practic.

Metoda este simplă: se administrează intraoperator 500—1 000 ml, în scop de mărire a volemiei și de prevenire a formării trombușilor, apoi, postoperator în fiecare zi câte 500 ml, un număr de zile mai mare sau mai mic, în funcție de amploarea intervenției, durata, topografia leziunii chirurgicale, vîrstă etc. (fracturi de col femural, neoplasm abdominal, prostatectomie, cei care au antecedente trombotice), pînă la aproximativ 2 săptămîni postoperator.

Insuficiența arterială acută constituie un domeniu în care a fost încercată de asemenea, întrebuințarea dextranilor (Bergentz — 1961).

Tulburările apar datorită opririi brutale a circulației arteriale prin embolism arterial, cu evoluție rapidă spre gangrenă.

Se întrebuințează cu precădere dextranul 40, perfuzat în cantitate de 1 000 ml în primele 12 ore, apoi 1 000 ml/zi, în zilele următoare.

Se urmărește colorația tegumentelor, temperatura cutanată, reapariția funcțiilor musculare ale segmentului și mai ales, reapariția pulsului periferic.

Rezultatele sînt contradictorii, după autori, în unele cazuri neînregistrîndu-se răspuns clinic semnificativ, altele avînd o evoluție favorabilă.

În chirurgia arterelor mici (diametrul mediu de 3,5 mm) (arteriotomie și sutură), perfuzia de dextran 40, în timpul și după operație, previne tromboza precoce, fără legătură cu efectul de expansiune volemică a plasmiei.

Incidența crescută a trombozelor în astfel de cazuri descurajează chirurgia în a face intervenția pe artere cu un astfel de calibru (leziuni ale arterelor mezenterice, tibiale, coronare, cerebrale etc.), tratamentul cu anticoagulante fiind numai parțial eficient; dextranul 40, inhibînd tromboza locală poate ameliora rezultatele. Tratamentul asociat cu anticoagulante este recomandabil.

Se recomandă administrarea a 500 ml dextran 40 cu 3—5 ore înaintea intervenției, 500—1 000 ml în timpul actului chirurgical, apoi câte 500 ml/zi în următoarele 3—5 zile. Unii recomandă prelungirea tratamentului pînă la 14 zile postoperator.

Terapia cu dextran 40 apare mai eficientă chiar decît cea cu heparină în prevenirea trombozelor, după chirurgia vasculară. Statisticile chirurgicale prezentate din 1961 și pînă acum, cu referiri la chirurgia reconstructivă pe arterele subțiri sau pe femurale, poplitee, cu sau fără grefă autogenă de safenă, pe arterele iliace, sau sistemul brahiocefalic, duc la concluzia că dextranul 40 ameliorează rezultatele, putînd înlocui tratamentul cu heparină, care în unele cazuri se complică cu formarea de hematoame.

Studierea comparativă clinică a evidențiat că nu există deosebire între efectele antitrombotice ale dextranului 40 și ale dextranului 70.

Chirurgia plastică a beneficiat de introducerea tratamentului cu dextran 40. Deși cazuistica este mai redusă, se desprind 2 fapte clinice:

ameliorarea circulației în lambourile de piele și faptul că permite lărgirea suprafeței acestor lambouri.

B.P. Brown (1967) a studiat efectele dextranului 40 asupra microcirculației în grefoanele tubulare și pediculate, ajungând la concluzia că debitul sanguin în grefon crește între 2—15 ori; creșterea debitului se manifestă după perioade de timp cuprinse între 10 și 60 minute, iar menținerea efectului se poate obține prin repetarea perfuziei; rezultatele sînt bune, nu apar necroze tisulare care să compromită grefonul; se remarcă prelungirea timpului de sîngerare, dar fără o semnificație clinică alarmantă.

Insuficiența arterială cronică prezintă multiple forme clinice care pun severe probleme de tratament în condițiile existenței unei ischemii cronice, cu ulceratii ischemice, gangrenă, scleroză sistemică. Cercetările lui Pringle, Walder și Weaver (1965) au demonstrat faptul că sîngele bolnavilor cu tulburări de tip Raynaud este mai vîscos decît cel al maritorilor sănătoși.

Vîscozitatea medie a fost de 5,2, față de 2,3—2,7 c.p.s. la normal. Cauzele care duc la această creștere a vîscozității ar putea fi creșterea nivelului plasmatic al fibrinogenului și tendința de agregare a hematiilor.

Introducerea în schema terapeutică, pe lîngă celelalte mijloace, a dextranului 40, ameliorează circulația periferică, cel puțin temporar, reușind să scadă vîscozitatea sanguină.

Se administrează în perfuzie dextran 40, 1 000 ml/24 de ore, timp de 4—5 zile.

Studii experimentale de provocare a *infarctului cerebral prin ligatură* (la animale), demonstrează că administrarea asociată de albumină concentrată și dextran 40, reduce semnificativ volumul infarctizării și ameliorează gradul sechelelor neurologice. Reducerea volumului infarctului poate fi explicată prin reducerea edemului cerebral (soluția de albumină și soluția de uree folosite), ca și ameliorarea proprietăților reologice prin acțiunea dextranului 40.

Infarctul miocardic beneficiază imediat și în prognostic de folosirea dextranului 40 și 70. Mortalitatea se reduce semnificativ după unele statistici.

Acțiunea favorabilă dezvoltată de dextran este complexă, pe de o parte prin mărirea fluxului circulant, pe de altă parte prin îmbunătățirea condițiilor reologice.

Se consideră că trebuie administrat 1 000—1 500 ml în primele 48 de ore, ajungîndu-se la 3 000—6 000 ml în primele 4 zile. Se ameliorează astfel fluxul sanguin prin colateralele potențiale din aria arterei coronare ocluzionate, scade travaliul cardiac, se îmbunătățește hipoxemia și acidoza metabolică tisulară.

SUBSTITUENȚII DE PLASMĂ ȘI FUNCȚIA RENALĂ

Deși acțiunea substituenților de plasmă asupra rinichilor este în mare parte precizată, totuși nici pînă astăzi unele detalii nu sînt cunoscute, în special cele referitoare la acțiunea lor asupra celulelor tubulare, filtrarea glomerulară și eliminarea lor.

Putem afirma de la bun început că pînă la ora actuală nu s-a produs un substituent de plasmă perfect în ceea ce privește funcția excretorie, deoarece — într-o măsură mai mare sau mai mică — aceste substanțe interferează fie circulația renală, fie filtrarea glomerulară sau cea tubulară, sau produc tulburări hidrominerale, volemice, alterări reversibile prin faptul că induc nefroze osmotice sau vacuolizări renale.

Cu toate acestea există date care relevă că eliminarea lor este în funcție de greutatea lor moleculară, fiind precizat că soluțiile cu o greutate moleculară $< 10\,000$ filtrează în totalitate. Cu cît crește greutatea moleculară se micșorează filtrarea lor renală, astfel că soluțiile de $50\text{--}55\,000$ rămîn o oarecare perioadă în masa circulantă. Sînt și alte elemente care influențează eliminarea renală: vîscozitatea soluțiilor, încărcarea electrică care este direct proporțională cu presiunea oncotică, repartiția soluțiilor în diferitele sectoare ale organismului, forma particulelor ce compun substituentul.

Unele din datele mai sus menționate sînt greu de probat și argumentat, dacă ne referim numai la influența și consecințele vîscozității soluțiilor asupra filtratului urinar. Astfel, din cauza vîscozității crescute care determină și creșterea vîscozității urinare, eliminarea la nivelul tubilor va fi scăzută, existînd o relativă stagnare, ceea ce va produce o reabsorbție de apă la acest nivel, crescînd vîscozitatea urinei. Și în domeniul metabolismului electrolitic există modificări, în sensul că din cauza reducerii vitezei de scurgere a urinei tubulare, sodiul se reabsoarbe la

acest nivel în mai mare măsură, iar urina care va atinge nivelul tubilor distali va fi mai săracă în acest electrolit. Ca o consecință logică, însăși presiunea osmotică a urinei va fi scăzută. Această scădere a vitezei de traversare a urinei prin tubi va duce la o dilatare a tubilor și a presiunii intratubulare care va influența de asemenea reabsorbția la acest nivel.

Substituenții de plasmă introduși în torentul circulator pot produce modificări morfologice accentuate cu efecte nefaste prelungite sau modificări de scurtă durată și cu refacerea completă a țesuturilor alterate.

Inițial se produce o vacuolizare în zone mici, omogene, egale, la nivelul tubilor proximali, ceea ce nu se observă la nivelul tubilor distali, provocând pe plan clinic sindromul pasager de „nefroză osmotică”, remarcat după administrări de soluții dextranice, gelatină, glucoză, manitol.

Alte substanțe care nu mai sînt utilizate în terapeutică, ca cele bazate pe polivinilpirolidon, nu sînt metabolizate în organism, producînd chiar modificări morfopatologice. Mult timp după administrare ele se găsesc în organism, mai ales în celulele tubulare și în țesutul interstițial, provocînd uneori sindromul de insuficiență renală cronică.

Datele din literatură arată că soluțiile de dextran produc cele mai accentuate alterări ale funcției renale, însă numai în anumite condiții și cu o frecvență rară, dacă se respectă unele reguli.

Acest fapt este deosebit de important în practica medicală în sensul limitării cantitative a soluțiilor de dextran administrate. În literatură s-au citat unele decese consecutive administrării de doze mari și repetate de astfel de substanțe (la necropsie au apărut imagini de vacuolizări ale țesutului renal), decese precedate de oligurie în cadrul sindromului de insuficiență renală acută. În unele cazuri, la care fenomenele de nefroză osmotică au dispărut, la biopsiile renale efectuate în plin puseu apăreau imagini microscopice caracteristice de vacuolizare a tubilor proximali. Pe lamele efectuate ulterior, aceste imagini au dispărut, ceea ce coincidea cu ameliorarea stării funcției renale, cu vindecarea, dovedind că fenomenele sînt reversibile. La o analiză mai atentă s-a văzut că nu numai cantitățile masive pot fi incriminate în declanșarea anuriei, ci și unii factori ce țin de teren. Astfel s-a observat că bolnavii care prezentau nefroză osmotică aveau vîrsta de peste 55 de ani, ateroscleroză generalizată și scleroză renală. Și cantitățile de 100 g/24 de ore de dextran 40 au produs eliminări de urini vîscoase, cazuri observate și de noi la administrări eronate, în oliguriile din cadrul insuficiențelor renale acute.

Bazați pe observațiile din literatură și pe cazuistica noastră de cîteva mii de cazuri de insuficiențe renale acute și cronice, la care s-au administrat cu prudență și multă reținere dextrans, am ajuns la concluzia că dextransii nu pot genera o insuficiență renală acută prin simpla lor administrare. Cu toate acestea am adoptat o serie de precauții în administrarea dextransilor la cei cu tare renale, fie înlocuindu-i cu soluțiile

de gelatină, fie — *in extremis* — și în scopul utilizării altor calități ale produsului (am utilizat doze mici, de maximum 500 ml/24 de ore, în administrare lentă și sub un riguros control al bilanțului ionic, în special al sodiului). De asemenea, am evitat, pe cât posibil, de a ne găsi în fața unui bolnav cu presiune de perfuzie scăzută, ceea ce va duce cu siguranță la o filtrare mică, cu o reabsorbție de apă accentuată. Imediat ce a apărut eliminarea de urini vâscoase ne-am reconsiderat tratamentul, combătând instalarea insuficienței renale acute, care ar fi dus la utilizarea hemodializei, metodă nu lipsită de riscuri.

Pe baza acestor considerente credem util a trasa unele concluzii, după care se vor putea stabili indicațiile și contraindicațiile dextranilor:

- în administrări masive este sigur că provoacă vacuolizări ale tubilor renali;

- cresc vâscozitatea urinii, ducând la creșteri ale densității urinare care pot atinge cifre de 1 070—1 100;

- nu influențează, în mod pozitiv, decât foarte puțin fluxul sanguin renal și filtrarea glomerulară;

- influențează în sens invers diureza la persoanele normal hidratate față de cele hiperhidratate, în sensul că la primele reduc diureza, crescând reabsorbția de sodiu; la indivizii hiperhidratați — deși practic în aceste cazuri nu se administrează — produc creșterea diurezei, inhibând secreția de hormon antidiuretic.

Se poate reține din aceste date că este bine să se înlăture dextranii în cazurile de oligoanurie, în sindroamele de insuficiență renală acută și chiar în cele cronice. Dacă necesitățile ne obligă se vor folosi doze mici, de maximum 500 ml/24 de ore.

Soluțiile de gelatină, după cercetările lui Schwartzkopff, dispar din sânge în proporție de 50% după o oră de la perfuzie și 25% după 5 ore. Prin urină se elimină 50% în primele 2 ore, când excreția este maximă.

Experiențele lui Lutz (pe câine, cu șoc hemoragic urmat de anurie) demonstrează că diureza reapare rapid, masiv și constant, dacă înlocuirile s-au făcut cu soluții de gelatină. În schimb dacă s-a utilizat dextran 40, filtrarea glomerulară și diureza sînt reduse, cu apariție tardivă. Lutz nu a observat nici o diferență în ceea ce privește reluarea reabsorbției de sodiu.

De asemenea, perfuziile cu derivați de gelatină nu influențează aproape deloc nenumărate constante (R. Reveilland) (tabelul XIII).

În urma multiplelor lucrări bazate pe experimentări pe voluntari — clinice și de laborator — am definitivat mai multe constatări, care pot ghida unele măsuri practice de folosire a gelatinei:

- o creștere rapidă, constantă a diurezei, atît la indivizii cu bilanț hidric normal cît și la hipovolemici;

Tabelul XIII

Perfuzia i.v. a unui litru de gelatină în 2 ore (constante biologice înainte și după perfuzie)

Cloremia (mEq/l)	103,6	104,6
Natremia (mEq/l)	140,4	142,8
Kaliemia (mEq/l)	3,98	4,6
Rezerva alcalină (mEq/l)	22,5	22,2
Calcemia (mEq/l)	92,8	92,8
Clearance la uree (ml/min.)	61,6	61,2
Clearance la creatinină (ml/min.)	118,6	116,0
Clearance la manitol (ml/min.)	448	472
Viscozitate (c.p.s.)	3,9	5
Hematocrit (%)	43,8	38

- la indivizi cu echilibru hidric normal se observă o creștere a clearance-ului osmotik, la apă liberă și la P.A.H.;
- se modifică natriemia în sensul unei creșteri marcate;
- la indivizi sănătoși toate tulburările eventual produse de gelatină revin la normal la scurt interval de timp.

Pe baza acestor constatări se poate releva o creștere a indicațiilor de utilizare a derivaților de gelatină în cazurile de afectare renală.

UTILIZAREA SUBSTITUENȚILOR ÎN CIRCULAȚIA EXTRACORPOREALĂ

Numărul cazurilor și a situațiilor în care medicina este obligată să utilizeze tehnica circulației extracorporeale devine pe zi ce trece tot mai numeros. Astfel putem afirma că este o metodă frecventă în chirurgia cardiacă, în epurarea extrarenală din insuficiența renală acută și cronică (hemodializa), epurarea substanțelor toxice (hemoperfuzia), în hipoxemiile refractare — plămînul de șoc (oxigenatorul cu membrană). Trebuie subliniat însă că aceste tehnici, pe lângă marele aport în salvarea bolnavilor, implică prin ele însele anumite riscuri legate de nenumărați factori, precum: supraîncărcare volemică, tulburări de hemodinamică, tulburări de coagulare, hemoliză etc., care sînt consecințele pompării sîngelui, extragerii din vase, debitului în diferite circuite arteriale și venoase, a lichidului ce se folosește pentru umplerea inițială a aparatelor etc.

Sîngele și substituenții macromoleculari preocupă pe specialiștii care utilizează aceste tehnici și aparate.

La început s-a folosit sîngele ca lichid de umplere al aparatelor. Însă experimentările — mai ales cele efectuate pe cîine — au atras atenția asupra unor tulburări de hemodinamică manifestate prin hipotensiune arterială, însoțită de șoc, edem pulmonar sau fibrilație ventriculară.

Unele fenomene asemănătoare s-au găsit și în cazul folosirii la om, fără stabilirea unei cauze precise; se bănuiește însă că aceste tulburări se datoresc incompatibilităților plachetare, limfocitare sau a unor fracțiuni proteice din plasmă.

Plecînd de la ideea înlocuirii sîngelui cu alte soluții s-a ajuns la practicarea hemodiluției, care păstrează și în cadrul circulației extracorporeale aceleași calități și anume: înlătură riscul hepatitei, înlătură sindromul transfuzional, îmbunătățește circulația țesuturilor, înlătură com-

plicațiile renale și ameliorează diureza. De asemenea, soluțiile întrebuințate nu trebuie să influențeze coagularea, nici să producă hemoliză.

Astfel s-au înlăturat sângele, soluțiile electrolitice și glucozate. Sângele va fi totuși folosit, mai ales când nu sîntem adepții hemodiluției și când bolnavul are o anemie cu $Ht < 25\%$.

Dextranul — mai ales cel cu o greutate moleculară de 40 — păstrează avantajul unei bune mențineri a circulației capilare, împiedicînd chiar tulburările produse de aglutinarea hematiilor. După unii autori, aceste date sînt mai mult valabile în experimentările pe cîine și ar fi minime la om. În ceea ce privește gelatina este cert că nu împiedică fenomenul de aglutinare.

Referitor la hemoliza din cadrul circulației extracorporeale, Lentschaft demonstrează că gelatina este superioară, modificînd foarte puțin distrugerea hematiilor (se consideră că influențarea în mică măsură a hemolizei după gelatine se datorește faptului că eritrocitele își mențin o dimensiune constantă) (tabelul XIV).

Tabelul XIV

Hemoliza în C.E.C., cu hemodiluție de 30 %

	Substituent	Durata C.E.C. (minute)	Hemoliză (%)	Ht. (%)	Plachete (%)	Fibri- nogen (%)
C.E.C. <i>in vitro</i>	Dextran 40	60	1 085	63	12,4	82
	Gelatină	60	125	68	18,5	76
C.E.C. în chi- rurgia cardiacă (deschisă)	Dextran 40	14	53,9	83	53	82
	Gelatină	20	17,24	80	58	83

În domeniul modificărilor procesului de coagulare s-a constatat că:

— sângele, ca lichid de umplere, prezintă următoarele avantaje: aduce un aport de fibrinogen, protrombină și factor V, însă nu creează hemodiluția cu avantajele cunoscute;

— dextranul 40 creează hemodiluție, însă scade fibrinogenul, factorul VIII al coagulării și, după unii autori, crește sîngerarea în plăgile operatorii;

— gelatina, după cum am amintit, nu modifică procesul coagulării; de asemenea nu influențează echilibrul acidobazic, avînd un pH de 7,08—7,18 (față de dextran 40 cu pH 4,90).

În concluzie, se poate afirma că soluțiile de gelatină sînt de preferat în circulația extracorporeală, ca urmare a neprodurii de hemoliză și a tulburărilor de coagulare, dextranul 40 fiind mai puțin preferat și chiar contraindicat în hemodializă.

EFECTE SECUNDARE, NEDORITE

Efecte alergice. Problema reacțiilor alergice provocate de soluțiile de dextransi sau gelatine are o semnificație și importanță deosebită, consecință a indicațiilor extrem de numeroase și variate a folosirii acestor soluții. De exemplu, apariția unei reacții alergice la un bolnav aflat în șoc hemoragic și căruia i se perfuzează o soluție de dextran 70 este de importanță vitală: poate agrava și mai mult starea bolnavului și să-i precipite *exitus*-ul.

În privința soluțiilor de dextransi păreri sînt împărțite dacă dextranul este un antigen sau acționează ca o haptенă: trebuie să se unească cu o proteină sau un grup protetic pentru a acționa ca un antigen (Kabat — 1952, 1954; Glynn — 1954, Zozya — 1952). În spiritul ultimei păreri se înscrie rolul posibil de haptенă al dextranului în reacțiile încrucișate cu diferite antigene bacteriene (Henre — 1942, 1949; Helldelberger — 1953; Jacobsson — 1958; Maurer — 1953; Neill — 1954; Schneider — 1967).

Efectul antigenic al dextranului în clinica umană a fost semnalat încă de la folosirea vechilor preparate, observîndu-se o frecvență mai mare în cazul creșterii greutatei moleculare medii (Jacobsson — 1958; Kabat — 1953, 1956, 1958; Maurer — 1953) ca și a ramificării moleculei (Maurer — 1953; Kabat — 1953, 1958; Allen — 1956). Oricum, se poate afirma ca o caracteristică generală că perfuzia de dextran 40 și 70 la om nu produce vreo formare semnificativă de anticorpi (Grönwall, Kabat și Bezer citați de Gruber — 1969).

Pe măsura utilizării din ce în ce mai mari a diferitelor preparate de dextransi s-au observat un număr crescut de reacții alergice (Wilkinson și Storey — 1953; Turner — 1949; Tarrow — 1953). Nu s-a putut face pînă în prezent vreo corelație generală a acestor reacții alergice, deoarece

soluțiile mai vechi de dextrans proveneau din tulpini bacteriene diferite față de cea utilizată astăzi, iar greutatea moleculară medii, ca și distribuția și structura lor moleculară sînt diferite. S-a observat o oarecare creștere a frecvenței acestor accidente alergice la bolnavii normovolemici aflați în stare vigیلă (Schlueter — 1964; Strebel — 1968). Numeroși autori, pe baza unor cazuistici personale de ordinul miilor, afirmă că noile preparate de dextran — printre care și dextran 40, 70 — se caracterizează prin absența reacțiilor alergice severe.

Apariția diverselor fenomene alergice legate de folosirea preparatelor de dextran este explicată în mod diferit:

— în zahăr și unele alimente pot apărea anticorpi la dextran (Neill — 1939; Hehre — 1942);

— tubul digestiv al omului conține microorganisme care produc dextran;

— în unele țesuturi dextranul este prezent în mod natural (Terry și Yllile — 1952);

— unele tulpini de streptococ (cum de exemplu au fost găsite în endocardita subacută) produc dextran (Hehre — 1946).

În privința preparatelor de gelatină discuțiile sînt asemănătoare. Maurer (1960, 1964) a arătat că diverse preparate de gelatină (printre care și cele de oxipoligelatină) produc anticorpi la om și că asemenea anticorpi pot apărea spontan la animale și oameni. În același timp, Harfeldt (1960) comunică că și în cazul administrării repetate subcutanate nu observă fenomene de sensibilizare la gelatină. Preparatele de gelatină fluidă modificată (Plasmagel, Marisang) nu sînt considerate antigenice (Maurer — 1956; Lareng — 1965; Cottier — 1966).

În cazul folosirii de Haemaccel, atît la sănătoși cît și la bolnavi, se pot evidenția anticorpi serici, acest preparat de gelatină putînd fi considerat ca o haptенă (Bedarida — 1963 — prin folosirea metodei Maurer). Alți autori au o părere complet opusă: Haemaccel-ul nu are proprietăți antigenice (Selye — 1968).

Gruber, citînd 14 autori, fiecare cu o cazuistică personală de cîteva sute de administrări, conchide că în majoritatea cazurilor de folosire a preparatelor de gelatină nu se observă efecte secundare (1969).

Efectele histologice. Prin folosirea colorației cu acid fucsic s-a demonstrat depozitarea temporară a preparatelor de dextran în rinichi și splină, fără să se observe vreo modificare patologică (Mowry — 1952; Friberg — 1951). În studii comparative (dextran 6% și polivinilpirolidon 3,5%) s-au găsit celule foam în splină, ganglioni limfatici, măduvă osoasă, dar numai în cazul administrării de polivinilpirolidon (Nelson — 1951; Ingelman — 1949).

În studii pe bolnavii care au primit perfuzii cu dextrans, cu o oră pînă la 4 luni înainte de *exitus*, nu s-au evidențiat depozite de dextran

în ficat, splină, rinichi, plămâni sau ganglioni limfatici (Wilkinson — 1951; Harrison — 1954), confirmându-se că dextranul este depolimerizat în organism. La fel și pentru organele parenchimatoase (Willeneger — 1950).

În unele cazuri s-au evidențiat leziuni renale după perfuzia de dextrans. Apare o vacuolizare tubulară (nefroză osmotică) (Goldenberg — 1947), așa cum s-a găsit în puține cazuri, la autopsie, după perfuzare a 500—3 000 ml soluție de dextrans. Gloor și colab. (1965), studiind problema nefrozei osmotice după dextrans, conchid că modificările histologice depind de doză și nu de concentrație, prezența stării de șoc neavând nici o influență asupra simptomelor. Formarea de vacuole la nivelul tubilor renali este legată de specificitatea enzimelor celulare, fiind mai pronunțată după substanțe ca manitol, polivinilpirolidon, pentru care nu există enzime (Fournier — 1968). De fapt vacuolele sînt expresia transportului de material resorbit (Engerg — 1967; Maunsbach — 1962) și nu duc la o diminuare a funcției renale (Kief — 1967; Engberg — 1967; Ericsson — 1963).

Cu preparatele de gelatină situația se repetă, fiind asemănătoare ca la dextrans. În cazul administrării la șobolani, șoareci, iepuri, de soluții de oxipoligelatine (Gelifundol), gelatine fluide modificate (Plasmagel, Physiogel) sau gelatine de tip Haemaccel s-au observat umflarea și descuamarea celulelor de la nivelul tubilor renali. În cazul Haemaccel-ului apare și o distrugere celulară explicată în parte prin particulele de paraproteine. Oricum nu s-a putut evidenția vreo injurie permanentă (Mushawek — 1962; Kief — 1966; Hartman — 1951, 1952).

Morehead (1965) a găsit la câini, în cazul administrării repetate de gelatină, modificări de tip aterosclerotic și nefrită interstițială. La bolnavii care au primit perfuzii cu gelatină, la autopsie, s-a găsit edematierea rinichilor cu modificări ale tubilor. Oricum, modificările renale sînt probabil expresia unei nefroze osmotice, situație similară cu ce se observă după perfuzia de glucoză, manitol sau dextrans; puțin probabil să aibă consecințe funcționale.

Mulți autori, utilizînd diferite preparate de gelatină nu au notat modificări morfologice în ficat, splină și inimă (Bludau — 1958; Cottier — 1966; Griem — 1964 etc.).

Efecte asupra rezistenței la infecție, specifică și nespecifică. Eger (1963, 1965) folosind intoxicația cu alcool, la șobolani, a comunicat o scădere a rezistenței generale după dextrans, deși ulterior i s-a contestat temeinicia experimentului.

Este bine cunoscut, mai de mult timp, că administrarea de dextrans la șobolani și anumite specii de șoareci duce, genetic determinat, la edeme generalizate, cauza fiind liberarea de histamină și alte enzime (Vorhees — 1951; Anderson — 1964; Adamkiewicz — 1963; Harrfeldt — 1965;

Gözszy — 1963; Greef — 1966 etc.). Pe de altă parte, studii pe șoriceii de rasă Carworth, nu au evidențiat vreo scădere indusă de dextran 70 a rezistenței la endotoxine sau homogenat de piele arsă. Ca atare, Burri (1964) conchide că dextranul 70, în cantitate pînă la 2,5% din greutatea corpului, nu provoacă o încărcare demonstrabilă a SRE și nici o diminuare a funcției acestuia. Schmidt (1968) a arătat că numai în cazul dextranilor de greutate moleculară $>150\,000$ apare o blocare ușoară și temporară a SRE. Alți autori nu au găsit semne de diminuare a hemato-poiezei (Bloom — 1951; Howard — 1956) sau a proprietăților bactericide ale serului (Bichsel-Werder — 1965) după dextran 40 și 70.

Pentru gelatine nu s-a evidențiat vreo diminuare a activității bactericide a serului după Physiogel sau Haemaccel (Bichsel-Werder — 1965; Eger — 1963). Preparatele de gelatină fluidă modificată nu provoacă nici o diminuare funcțională a SRE cînd sînt administrate la șoarecii albi, în cantitate de pînă la 2,5% din greutatea lor.

Efecte cancerigene. Pe baza unui material necroptic provenit de la bolnavi care au primit doze mari de dextransi nu s-a putut evidenția vreun efect cancerigen. De altminteri Lusky și Nelson, după 73 săptămîni de administrare repetată de dextran 6%, nu au putut evidenția nici o dovadă de efecte cancerigene (1957) și aceasta în condițiile unui studiu comparativ cu polivinilpirolidona, carboximetilceluloza și polioxietilen monostearat.

Influența dextranului asupra procesului de metastazare nu este pe deplin lămurită. Unii autori (Fisher și Fisher — 1966) cred că administrarea de dextransi crește metastazarea celulelor „Walker” la șobolani, în timp ce alții (Griffin și Aust — 1964) au demonstrat scăderea numărului de metastaze la șoarecele care a primit dextran 40.

Oricum, Rudenstam (1969), într-un studiu extensiv, a găsit că formarea de metastaze a diferitelor tumori, la diferite specii, este influențată în mai multe moduri de către dextranul 40. Uneori numărul metastazelor este modificat (crescut sau micșorat), alteori nu.

Armstrong și Cohn (1966) recomandă spălarea cavității peritoneale cu dextran 40 după operațiile pentru cancer. Ei au arătat că metastazarea celulelor tumorale la iepuri este redusă prin administrarea intraperitoneală de dextran 40.

COMPATIBILITATEA CU DROGURI SAU SUBSTANȚE UTILIZATE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Compatibilitățile soluțiilor de dextran sau gelatină sînt determinate de o serie de caracteristici fizicochimice ale soluțiilor respective: pH, capacitatea de tamponare, conținutul în electroliți și concentrația soluțiilor ce urmează a fi puse în contact.

Pentru pH se înregistrează următoarele valori:

Macrodex (Dextran 70) 6% în 0,9% NaCl	5,1 — 5,7
Macrodex (Dextran 70) 6% în 5% glucoză	4,5 — 4,9
Rheomacrodex (Dextran 40) 10% în 0,9% NaCl	4,5 — 5,6
Rheomacrodex (Dextran 40) 10% în 5% glucoză	4,4 — 5,6
Gelatină polimerizată — Haemaccel	7,08 — 7,18
Levuloză 5%	3,3
Glucoză 5%	3,93
NaCl 0,9%	4,73
Manitol 20%	4,30 — 7,00

pH-ul acid al soluțiilor de dextran este consecința procesului de sterilizare, așa cum se întîmplă în cazul soluțiilor de carbohidrați. Perfuzia intravenoasă a soluțiilor de dextran nu afectează — nu scade — pH sanguin (Beerhalter — 1966) spre deosebire de gelatina lichidă Silway — 1966).

Capacitatea de tamponare se situează în jur de 2 mval% pentru soluțiile de Macrodex și Rheomacrodex.

Smith (1965) citează 65 medicamente compatibile cu soluțiile de dextrans, iar W. Apel (1908) s-a ocupat de compatibilitatea soluțiilor de dextran 40 și 70 față de testele de laborator.

Redăm în continuare drogurile ca și diversele substanțe folosite în tehnicile de laborator care sînt compatibile cu soluțiile de dextransi (Gruber — 1969):

Simpaticomimetice: adrenalina, noradrenalina, Metaraminol, angiotensina.

Analeptice: niketamida.

Anticoagulante: heparina.

Antibiotice: cloramfenicol succinat, tetraciclină, oxitettraciclină.

Vitamine: complex B, C.

Steroizi: hidro cortizon.

Insulină, succinilcolină, procaină (numai cu Macrodex), albumină umană.

Enzime: GOT (după Karmen și Reitman-Frankel), GPT (după Karmen și Reitman-Frankel), LDH (după Wröbbwsky-Le Duë), IDH după Taylor-Friedmann), aldolaze (după Racker), creatinfosfokinază (după Tanzer-Gilvarg), fosfataze acide și alcaline (după Bessey-Lowry), alfa-amilază (după Smith-Rae), lipază (după Cherry-Grandall), aminoacid-amilamidază (după Schön), leucinamino-peptidază (după Greenbaum-Trutan), gly-gly-dipeptidază, aminotripeptidază (după Smith), carboxipeptidază A (după Schön, modificat), tripsină și catepsină (după Anson, modificat), chemotripsină (după Hummel), pepsină (după Freiton, Anson, Nelson, modificate).

Substanțe organice: glucoză [după Stein, Keston-Teller, Fehling-Trommer, Benedict, Redei-Nogy în teste rapide; dar nu, după Handerdorn-Jensem, Crecelius, Hultmann, Nylander, polarimetric (urină)]; fructoză (după Bang; dar nu după Seliwanoff); pentoze (după Bial); acetonă (după Lange); acid acetic (după Arnold); corpi cetonici — test rapid; fenilpiruvat — test rapid; *protein test rapid* (dar nu refractometric); ureea (după Berthelot Stegemann, teste rapide); creatinină (după Clark și Thompson); acizi grași neesterificați (după Novak, dar nu esterii acizilor grași); colesterol (după Searsey-Besquist, Peassan-Steen); bilirubină (după Malloy-Evelyn, With); hemoglobină (după Bethke-Savelsberg); etanol (după Bücher-Redetzki).

Substanțe anorganice: Na^+ și K^+ (flam-fotometric), Ca^{++} (după Diehl-Ellinghoe), Fe^{++} (după Zak), Cl^- (după Schales-Schales), HCO_3^- (după Van Slyke).

În cazurile menționate mai sus ca nefiind compatibile, ca și în cazul sorbitdehidrogenazei, rezultatele obținute sînt fie fals pozitive, fie crescute. În plus, în anumite condiții, metodele pentru lipază, Cl^- , Hb și colesterol pot fi influențate — e drept că într-o măsură mică — de prezența dextranului.

Redactor de carte: Dr. SERGIU CRIVDA
Tehnoredactor: ELENA AFILIPPOAIE

Bun de tipar: 15.V.1978
Formatul: 16/61×86
Hîrtie: Scris I A 61×86/41,97
Coli de tipar: 8
Tiraj: 32 000+55 exemplare S. P.

Tiparul executat de Intreprinderea poligrafică
SIBIU

